

日本組織適合性学会誌

第32卷第3号 2026年1月15日発行

目 次

シリーズ

HLA エピトープについて (2) 一血清学的 HLA タイピングについて—	内田みゆき, 田中 秀則 … 149
臓器移植 (1) 一腎移植と抗 HLA 抗体—	西川 晃平 … 156
臓器移植 (2) 一臓器移植における日本型バーチャルクロスマッチ導入の意義と展望—	岩見 大基 … 164

報告

令和7年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

成瀬 妙子, 西川 晃平, 木村 彰方, 黒木喜美子, 高山 智美, 西村 泰治 … 171

令和7年度初心者講習会レポート ………………	177
—全体の経過— ………………	杉本 達哉 … 177
—基礎講義— ………………	杉本 達哉 … 179
—ワークショップ1 (HLA タイピング検査) —	
…………… 内田みゆき, 高山 智美, 祖父江晃基, 石本 優子, 杉本 達哉, 大橋 順, 木村 彰方 … 181	
—ワークショップ2 (抗体検査) —	
…………… 前島理恵子, 栗田 絵美, 伊藤 誠, 黒田ゆかり, 高 陽淑, 成瀬 妙子 … 183	
2025年度 認定 HLA 検査技術者登録名簿 ………………	185
2025年度 認定 HLA 検査技術者更新登録名簿 ………………	185
2025年度 認定組織適合性検査施設更新登録名簿 ………………	185
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定 ………………	186
Instructions to Authors ………………	193
編集後記 ………………	202

Major Histocompatibility Complex

Official Journal of Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

JSHI

シリーズ

HLA エピトープについて (2) —血清学的 HLA タイピングについて—

内田みゆき¹⁾・田中 秀則²⁾

¹⁾ 日本赤十字社 中央血液研究所

²⁾ 公益財団法人 HLA 研究所

1958 年に Payne らが妊婦の血清中に白血球凝集素が産生されることを突き止めたことから、経産婦から良質な抗 HLA 抗体が得られることが明らかになり、研究者は意欲的に抗血清集めに取り組んだ。さらに、1964 年に Terasaki らにより LCT (lymphocyte cytotoxicity test) 法が開発され、1uL という非常に微量の抗血清で精度の高い検査ができるようになった。LCT 法により、抗血清を数多くのリンパ球と反応させることができたことから、HLA 抗原が細分化された。さらに、抗血清と様々なリンパ球との反応性および遺伝子レベルでの HLA 分子の解析により、HLA 抗原の特徴である異なる抗原間でのアミノ酸の共有や交差反応性が明らかにされた。

キーワード：HLA 抗血清、HLA タイピングトレイ、エピトープ、LCT 法、交差反応性群

1. はじめに

シリーズ第 1 回では、HLA の発見からエプレット解析までと題し、HLA 抗原の発見の歴史とともに HLA 分子のアミノ酸配列に基づく血清学的解析の発展について示した。シリーズ第 2 回では、HLA 抗原解析の発展に貢献した Lymphocyte Cytotoxicity Test (LCT) 法による HLA タイピング手順および HLA タイピングトレイの構成について紹介する。

2. HLA の血清学的検査

HLA 抗原は、輸血患者から白血球凝集素が発見されたことで見出された抗原であり、発見された当初は、抗血清を大量に必要とする白血球凝集試験によりタイピングが実施されていた。Terasaki らにより LCT 法が開発され、1uL という非常に微量の抗血清で精度の高い検査が可能となり、HLA の抗原解析は飛躍的に進歩した。さらに、微量の抗血清で HLA タイピングが可能となっ

たことから、多くの検体でタイピングが実施され、移植における HLA 適合性評価や HLA と疾患感受性との相関に関する研究など、多くの研究に貢献した。また、LCT 法は、HLA のタイピングだけでなく、患者が保有する抗 HLA 抗体の検出にも使用されたが、感度が低いこと、臨床症状との相関性が見られないこともあり、現状では精製 HLA 抗原を用いた検査法が主流となっている。一方、臓器移植分野における交差適合性試験では、LCT 法が現在でも必須となっている。

2-1. HLA タイピングトレイ

LCT 法による HLA タイピングには、タイピングトレイが使用される。タイピングトレイには、Terasaki らが開発したテラサキプレートが使用されている。テラサキプレートには、60 または 72 穴 (ウェル) の形状のものがあり、各ウェルの底面は直径 1mm の平底になっている (写真 1)。また、大きさはマイクロプレートの約半分程度である (写真 2)。各ウェルには、抗体特異性

受付日：2025 年 10 月 29 日、受理日：2025 年 11 月 21 日

代表者連絡先：内田みゆき 〒135-8521 東京都江東区辰巳 2 丁目 1 番 67 号 日本赤十字社 中央血液研究所
TEL: 03-5534-7510 FAX: 03-5534-7588 E-mail: mi-uchida@jrc.or.jp

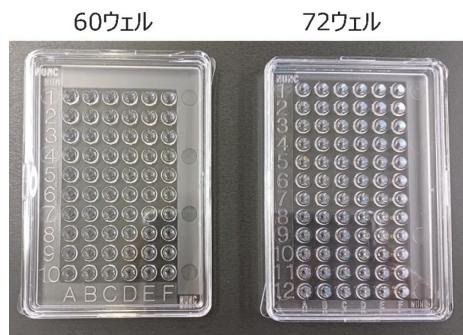


写真1 テラサキプレート

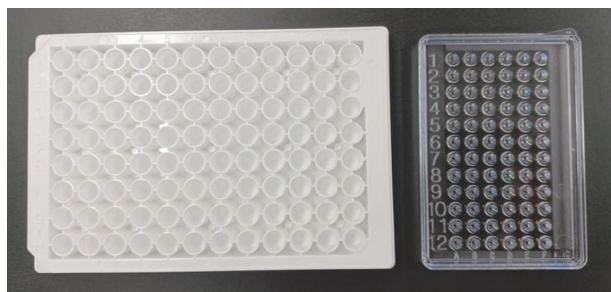


写真2 マイクロプレートとテラサキプレート

テラサキプレートは、様々な検査に使用されている 96 ウェルマイクロプレートの約半分の大きさである。

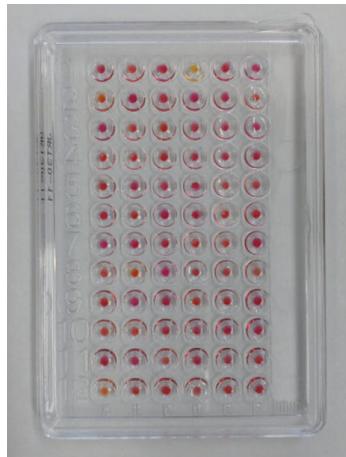


写真3 タイピングトレイ

各ウェルには、特異性既知の抗血清が分注されている。抗血清分注後、乾燥を防ぐためにミネラルオイルが分注されている。

が既知の抗血清（ヒト血清またはマウス由来）が 1uL 分注されている（写真3）。このトレイの各ウェルに HLA 未知のリンパ球浮遊液を分注し、各抗血清との反応パターンから HLA をタイピングする。クラス I およびクラス II の HLA タイピングには、対応するそれぞれのタイピングトレイを使用する必要がある。

2-2. LCT 法による HLA タイピング

リンパ球の分離（T 細胞・B 細胞）

抗凝固剤を添加した末梢血から、フィコールコンレイ比重法により単核球層を採取する。得られた単核球層のリンパ球で、HLA クラス I (HLA-A, B, C) 抗原のタイピングは可能であるが、クラス II 抗原 (HLA-DR, DQ) のタイピングはできない。理由として、得られた単核球層の大半は T 細胞であり、T 細胞にはクラス II 抗原が発現していないためである。クラス II 抗原のタイピングにはナイロンウールカラムを用いてクラス II 抗原を発現している B 細胞を分離して使用する。近年では、免疫磁気ビーズを用いて末梢血より T 細胞と B 細胞を分離する方法が用いられている。

抗原抗体反応とリンパ球の細胞傷害

タイピングトレイの各ウェルに、細胞数を約 2,000 個/uL に調整したリンパ球浮遊液を 1uL 分注し、リンパ球表面に発現している HLA 抗原と抗血清とを反応させる。その後、ウサギ補体を加えることでリンパ球表面の HLA 抗原と抗血清中の抗 HLA 抗体が結合したウェルでは、補体が活性化されることで細胞傷害が惹き起こされる。HLA 抗原に抗 HLA 抗体が結合しない場合は、補体が活性化しないため細胞傷害は惹き起こされないことになる¹⁾。なお、タイピングに用いるウサギ補体は、ロットごとに活性が異なることから検定して使用する必要がある。

リンパ球の染色

各ウェルでの細胞傷害の有無は細胞を染色後、検鏡により判別する。位相差顕微鏡で検鏡する場合、細胞染色液としてエオジンを使用し、染色後にホルマリンで固定する。免疫磁気ビーズを用いて T 細胞と B 細胞を分離した場合は、磁気ビーズが混入しているため位相差顕微鏡での判定が困難であるため、蛍光二重染色後、蛍光顕微鏡で検鏡する。蛍光二重染色では、死細胞の染色にエチジウムプロマイド、生細胞の染色にアクリジンオレンジなどが用いられ、蛍光染色により判定の自動化も可能となった。

各ウェルの反応性のスコア化・判定

エオジン染色では、死細胞は赤黒く、生細胞は透明に観察される。蛍光二重染色では死細胞は赤色に、生細胞は緑色に観察される。死細胞と生細胞を見分け、死細胞数（染色率）に応じてスコア化し（表1）、各ウェルでの反応性を記録する。記録した結果から陽性となった

ウェルの抗体特異性の組み合わせにより HLA 抗原のタイピングを行う。

2-3. HLA タイピングトレイの構成

タイピングトレイを作製する場合、タイピングの対象となる HLA 抗原を決定し、対象の HLA 抗原に対する抗血清を準備することが必要である。各対象抗原に対して単一特異的な抗体を準備出来ることが理想であるが、各抗原間ではアミノ酸を共有しており、全ての抗原に対し単一特異的な抗体を準備することは不可能である。加えて、テラサキプレート 1 枚で対象抗原をタイピングする場合、使用できる抗血清の種類に限界があり、テラサ

キプレートの最大ウェル数である 72 血清となる。そのため、タイピングトレイに使用する抗血清は、その特異性を考慮し選定することが必要である。日本赤十字社の血液センターで使用されていた日赤タイピングトレイでは、日本人に 0.1% 以上の頻度で見られる HLA 抗原をタイピングすることが可能な構成となっていた²⁾。対象抗原に反応する抗血清は、少なくとも 2 種以上になるよう選択され、単一特異的な抗血清だけでなく、複数の特異性を有する抗血清も使用されている（表 2）。

2-4. タイピング例について

LCT 法によるタイピング例として表 2 に検体 1 の反応スコアを記載した。陽性となるウェルでの共通の抗体特異性から、この検体の HLA タイプは A24, A33, B44, B55.2, Cw1, - と判定される。検体 1 はハプロタイプ A33-B44-CBL (C-locus blank) を保有していることが推定されるが、この当時の血清学では、A33-B44 ハプロタイプに連鎖する C 座抗原が特定出来ていなかったため CBL として扱われていた。現在では、DNA タイピングにより、A*33:03-B*44:03-C*14:03 ハプロタイプを形成している

表 1 LCT 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
-	0	判定不能

表 2 日赤 HLA タイピングトレイ血清分注表とタイピングスコア²⁾

No.	位置	特異性	コメント	検体1
1	1A	N.C		1
2	1B	P.C		8
3	1C	A1		1
4	1D	A2	A203, A210, A218(+)	1
5	1E	A2+A28	A203, A210, A218(+)	1
6	1F	A3		1
7	2F	A23+A24	A2403, A2404(+), A2408(-)	8
8	2E	A24	A2403, A2404(+), A2408(-)	8
9	2D	A26	A26.1, A26.3, A26.4, A25, A34, A66(+)	1
10	2C	A26	A26.1, A26.3, A26.4, A25, A34, A66(+)	1
11	2B	A11.1+A11.2		1
12	2A	A11.1+A11.2		1
13	3A	A11.2		1
14	3B	A30		1
15	3C	A31+A30		1
16	3D	A31	A30(E)	1
17	3E	A31+A33	A74(+)	8
18	3F	A33	A26, A28(E)	8
19	4F	B57+B58		1
20	4E	B57+B58		1
21	4D	B44+B45		8
22	4C	B44		8
23	4B	B37	B38(E)	1
24	4A	B67		1
25	5A	B38+B39+B67	B3901, B3902, B3904(+)	1
26	5B	B38+B39	B3901, B3902, B3904(+)	1
27	5C	B39	B3901, B3902, B3904(+)	1
28	5D	B7+B27	B73(+)	1
29	5E	B7	B8101(+)	1
30	5F	B7+B60+B48	B8101(+)	1
31	6F	B48		1
32	6E	B48+B60		1
33	6D	B61+B60+B48	B27KH, B8101, BFUV(+)	1
34	6C	B60		1
35	6B	B61+B60+B13	B13N, B47(+)	1
36	6A	B13	B13N(+)	1

No.	位置	特異性	コメント	検体1
37	7A	B59		1
38	7B	B59+B51+B52+B5102		1
39	7C	B51	B5101(E)	1
40	7D	B51+B5102	B5102(W)	1
41	7E	B52	B51(E)	8
42	7F	B52		8
43	8F	B35	B35(W), B61(E)	1
44	8E	B35+B5102	B53(+)	1
45	8D	B35+B51+B5102	B53(+)	1
46	8C	B62	B62V, B76(+)	1
47	8B	B75+B46	B75*(-), B46(W)	1
48	8A	B62+B75+B57	B75*, B63, B77, B1528(+)	1
49	9A	B62+B70	B50(+)	1
50	9B	B62+B70+B75+B46+B57	B75*, B77, B63, B22N(+)	1
51	9C	B54		1
52	9D	B54+B55.1	B56(E)	1
53	9E	B54+B55.1+B55.2		8
54	9F	B54+B55.1+B56	B55.1(W), B22N(-)	1
55	10F	B55.1+B55.2		8
56	10E	B55.1+B55.2	B67(E), B7801(+)	8
57	10D	B56	B22N(+)	1
58	10C	B56	B22N(+)	1
59	10B	B46		1
60	10A	Bw4		8
61	11A	Bw4	B27(W), A32(+)	8
62	11B	Bw6	B38, B59(+), B46(-)	8
63	11C	Bw6	B38, B59(W), B14, B46(-)	8
64	11D	Cw1	Cw103(+)	8
65	11E	Cw1	Cw103(+)	8
66	11F	Cw9+Cw10+B46	B62(E)	1
67	12F	Cw9+Cw10		1
68	12E	Cw9		1
69	12D	Cw9		1
70	12C	Cw4	Cw6(E)	1
71	12B	Cw7		1
72	12A	Cw7		1

MHC vol.4, No. 3 P165 参照

ことが良く知られている。当然であるが、当時は Cw14 特異的な抗血清は見出せていなかったため抗血清としてトレイに入れることは出来なかった。また、Bw4 と Bw6 については HLA-B52 が Bw4 エピトープを、B55.2 が Bw6 エピトープを有することから、それぞれ該当する抗血清が分注してあるウェル 10A, 11A および 11B, 11C で陽性反応が認められる。

2-5. HLA タイピングに必要な知識

日赤 HLA タイピングトレイでは、アソシエート抗原や一部 HLA 型の組み合わせによっては判別ができない場合がある。例えば B60 抗原の場合、表 3 の分注位置

5F, 6E, 6D, 6C, 6B のウェルが陽性反応となる。一方、B61 抗原では 6D, 6B のウェルが反応することで B61 抗原と判定される。そのため、B60 抗原が陽性の場合、被検検体が B60 抗原ホモ接合体または B60 および B61 抗原のヘテロ接合体であるかを判別することはできない。その理由は、B61 抗原に反応し、B60 抗原には反応しない抗血清を得ることが困難であることから、タイピングトレイに組み込むことができないためである。

B60 抗原と B61 抗原のアミノ酸配列を比較し、コンセンサス配列と比較した(図 1)。11, 12, 95, 97, 114, 116 番目にアミノ酸の相違がみられるが、この位置は β

表 3 HLA-B60 抗原の反応例

No.	位	特異性	コメント	スコア
1	1A	N.C		1
2	1B	P.C		8
19	4F	B57+B58		1
20	4E	B57+B58		1
21	4D	B44+B45		1
22	4C	B44		1
23	4B	B37	B38(E)	1
24	4A	B67		1
25	5A	B38+B39+B67	B3901, B3902, B3904(+)	1
26	5B	B38+B39	B3901, B3902, B3904(+)	1
27	5C	B39	B3901, B3902, B3904(+)	1
28	5D	B7+B27	B73(+)	1
29	5E	B7	B8101(+)	1
30	5F	B7+B60+B48	B8101(+)	8
31	6F	B48		1
32	6E	B48+B60		8
33	6D	B61+B60+B48	B27KH, B8101, BFUV(+)	8
34	6C	B60		8
35	6B	B61+B60+B13	B13N, B47(+)	8
36	6A	B13	B13N(+)	1
37	7A	B59		1
38	7B	B59+B51+B52+B5		1
39	7C	B51	B5101(E)	1
40	7D	B51+B5102	B5102(W)	1

No.	位	特異性	コメント	スコア
41	7E	B52	B51(E)	1
42	7F	B52		1
43	8F	B35	B35(W), B61(E)	1
44	8E	B35+B5102	B53(+)	1
45	8D	B35+B51+B5102	B53(+)	1
46	8C	B62	B62V, B76(+)	1
47	8B	B75+B46	B75*(-), B46(W)	1
48	8A	B62+B75+B57	B75*, B63, B77,	1
49	9A	B62+B70	B50(+)	1
50	9B	B62+B70+B75+B4	B75*, B77, B63,	1
51	9C	B54		1
52	9D	B54+B55.1	B56(E)	1
53	9E	B54+B55.1+B55.2		1
54	9F	B54+B55.1+B56	B55.1(W), B22N(-)	1
55	10F	B55.1+B55.2		1
56	10E	B55.1+B55.2	B67(E), B7801(+)	1
57	10	B56	B22N(+)	1
58	10C	B56	B22N(+)	1
59	10B	B46		1
60	10A	Bw4		1
61	11A	Bw4	B27(W), A32(+)	1
62	11B	Bw6	B38, B59(+), B46(-)	8
63	11C	Bw6	B38, B59(W), B14, B46(-)	8

Con.	アミノ酸配列																								
	T	A	V	S	T	L	Q	R	M	D	Q	Y	A	I	T	Q	R	K	W	E	K	E	T	L	Q
B60	-	-	M	-	-	-	-	-	N	-	-	-	S	-	-	L	-	-	D	K	-	E	-	B*40:01	
B61	-	S	-	-	-	-	-	S	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B*40:02
B61	-	S	-	-	-	-	-	S	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B*40:03
B61	-	S	-	-	-	W	-	T	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B*40:06
分子構造	β シート												α ヘリックス												

図 1 HLA-B40 グループの抗原のアミノ酸配列

B60 抗原は B61 抗原と比較し α ヘリックスにアミノ酸置換、143 (T→S), 147 (W→L), 177 (E→D), 178 (T→K), 180 (Q→E) が認められるが、B61 抗原の 143T, 147W, 177E, 178T, 180Q は、コンセンサス配列となっている。

シートにあることから、抗体産生に直接影響する可能性は低いと考える。抗体産生に影響する α ヘリックスのアミノ酸の相違箇所は、143, 147, 177, 178, 180 番目に存在しており、B60 抗原では、143 (S), 147 (L), 177 (D), 178 (K), 180 (E) と、他の HLA 抗原とは異なるアミノ酸配列を有しているが、B61 抗原ではコンセンサス配列と同じアミノ酸配列である。このことから、B60 抗原に対するアロ抗体は産生され易いが、B61 抗原に特異的な抗 HLA 抗体は産生されにくい可能性が示唆される。

このように、LCT 法によるタイピングでは、タイピングトレイに使用されている抗血清の特異性および交差抗原に対する反応性の強弱など、抗血清の特徴を知っておく必要がある。更に、人種や民族（日本人）特有のハプロタイプや HLA の頻度を考慮した判定が必要となる。すなわち、正確な血清学的タイピングを行うためには、様々な HLA 情報を加味した総合的な判定が必要であるため、高度な習熟が求められる。

3. HLA タイピングに必要な抗血清の収集

Payne らが妊娠の血清中に白血球凝集素が産生されることを突き止め、良質な抗血清が得られることが判明した。同種免疫による抗 HLA 抗体産生には妊娠や輸血があげられるが、輸血による免疫は免疫原が多岐に渡り、広範囲な抗体を保有する可能性が高い。一方で、妊娠による免疫の場合は免疫原が限られているため、産生される抗体が認識するエピトープも限定される。そのため、HLA タイピングに使用する抗血清の収集は経産婦の血清をスクリーニングすることが効率的である。また、LCT 法でのタイピングに使用する抗 HLA 抗体は、補体活性が有ることが必須であるため、スクリーニングおよび特異性同定は、LCT 法で実施することが必要である。

3-1. LCT 法による抗 HLA 抗体のスクリーニング

経産婦の血清を対象に LCT 法で抗体スクリーニングを実施する場合、使用するリンパ球の HLA 抗原は必ずしも既知である必要はないが、可能な限り日本人に多く見られる HLA 抗原を保有するリンパ球を選択することが必要である。また、抗体スクリーニングで得やすい抗体特異性と、そうでない特異性がある。例えば、A2+A28, A9 (A24+A23), A10 (A26+A25), A31+A30, B7, B7+B60+B48, B60+B61+B13, B22 (B54+B55+B56) などの交差抗原群に対する抗体は比較的多く得

られるのに対し、A30, A33, B17 (B57+B58), B16 (B38+B39), B37, B48, B60, B59, B35, B62+B70, B56, Cw4, Cw10 などの特異性の抗血清は得ることが難しい。

丸屋らは抗体スクリーニングで得られる抗体特異性の種類を解析し、各抗原別の免疫原性を指数 (Immunogenicity index) として示した³⁾。この指数では比較的得易い抗体特異性の index は高く、得難い特異性の index は低く示されている。しかし、A30, B37, B56, B17 (B57+B58) の index は高い傾向にあるにも関わらず抗血清を得ることは難しい。その理由として、これらの特異性に対応する抗原の日本人の抗原頻度が低く、免疫感作を受ける可能性が低いことが推察される。また、抗体スクリーニングに使用するパネルリンパ球に、これらの抗原が含まれないことも要因と考えられる。一方、これらの免疫原性が高い抗原を積極的に使用しスクリーニングを行うことで、稀な抗血清の収集が可能となることから、頻度の低いリンパ球は凍結保存し抗体スクリーニングに使用することは有用である。なお、抗体スクリーニングでは、リンパ球との反応が明らかに陽性と判定される血清を選別することにより、より良い抗血清を得ることに繋がる。

3-2. LCT 法による抗体の特異性同定

抗体スクリーニングで使用するパネルリンパ球は 10 ~ 12 種類であるため、このパネル数では HLA の抗体特異性を明確に解析することはできない。そのため、最低でもパネル数を 50 以上に増やして特異性同定を行う必要がある。特異性同定には、HLA タイプが判明しているリンパ球を使用するが、中でも稀な HLA タイプのものを優先させることで特異性の詳細が解析可能となる。

パネルリンパ球と反応後、独自に開発したプログラムを使用することで特異性解析をより詳細に行える^{4,5)}。また視覚的に反応性を確認する方法として、シリーズ第 1 回で示したセログラフを使用することは大変有用である¹⁾。

3-3. 抗血清の同定と HLA パネルリタイピング

HLA の血清学的検査の目的として、「HLA 抗原のタイピング」と「抗 HLA 抗体の検出」があり、目的に応じて必要な材料も異なる。HLA 抗原のタイピングでは特異性既知の抗血清が、抗体検出には HLA 抗原が既知のパネル細胞が必要となる。収集した抗血清は複数の HLA 抗原既知のパネル細胞を用いて特異性を同定する。

数多くのパネル細胞で評価した抗血清は、その特異性も信頼性が高まる。信頼性の高い抗血清を用いてタイピングを実施することで、パネル細胞の HLA 型は、より信頼性の高いものとなる。さらに、信頼性のあるパネル細胞を用いて評価した抗血清は、より詳細な特異性が判明する。このように、抗血清の特異性同定とパネル細胞のリタイピングを繰り返すことで、詳細な抗体特異性の同定と血清学的な HLA 抗原の解析が行われて来た。

3-4. 血清学的タイピングの限界

タイピングに必要な良質な抗血清の入手には、抗体スクリーニングや特異性同定のために多くのパネル細胞が必要であると共にパネル細胞は新鮮な生細胞であることが必須である。また、ウサギ補体は、常に検定済みのものを保有していることが必要であり、血清学的検査では様々な材料確保が課題であった。近年、遺伝子検査が飛躍的に進歩し、血清学的 HLA タイピングでの解像度の限界が明らかとなり、HLA タイピングは血清学的検査から遺伝子検査へとほぼ移行することとなった。

4. まとめ

シリーズ「エピトープについて (1)」に続いて血清学的な HLA タイピングの手順およびタイピントレイの構成について紹介した。次回は、スプリット抗原、アレル

レベルで異なるアソシエート抗原および交差反応性について、各 HLA 抗原におけるアミノ酸配列とエピトープの関係性を交えて紹介する予定である。

利益相反の開示

申告すべき事項なし

引用文献

- 1) 田中秀則、内田みゆき：[シリーズ] HLA エピトープについて (1) —HLA 抗原の発見からエピトープ解析まで—. MHC, 32 : 59-67, 2025
- 2) 田中秀則：[シリーズ：血清学] クラス I 抗原の共通トレイ—HLA タイピング用全国共通トレイについて—. MHC, 4 : 155-168, 1998
- 3) 丸屋悦子：[シリーズ：血清学] HLA 分子とそのエピトープ—血清学を中心にして. MHC 4 : 18-52, 1997
- 4) M.R. MICKEY and K.K. MITTAL: An information theory quality score for reagent sera. Tissue Antigens 18 : 13-23, 1981
- 5) 赤座達也：HLA 抗原の検査法と解析法. 臨床検査, 31 : 487-494, 1987

略語一覧

CBL: C-locus blank (C 座ブランク)

CREG: Cross Reactive Group (交差反応性群)

HLA: Human Leukocyte Antigen (ヒト白血球抗原)

LCT: Lymphocyte Cytotoxicity Test (リンパ球細胞傷害試験)

About HLA antigen epitopes (2) : Overview of Serological HLA Typing

Miyuki Uchida¹⁾, Hidenori Tanaka²⁾

¹⁾ Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan

²⁾ HLA Foundation Laboratory, Kyoto, Japan

In 1958, Payne et al. discovered that leukocyte agglutinins were produced in the sera of pregnant women. This finding revealed that high-quality anti-HLA antibodies could be obtained from multiparous women, leading researchers to actively collect antisera from these women. In 1964, Terasaki et al. further advanced the field by developing the lymphocyte cytotoxicity test (LCT), which enabled highly accurate typing using minute amounts of antiserum—as little as 1uL. The LCT method made it possible to test antiserum reactivity against numerous lymphocyte samples, facilitating the detailed classification of HLA antigens. Furthermore, the reactivity of antisera with various lymphocytes and analysis of HLA molecules at the genetic level revealed the shared amino acid sequences and cross-reactivity between different HLA antigens, which are characteristics of HLA antigens.

Key Words: anti-HLA antiserum, HLA Typing Tray, epitope, Cross Reactive Group

©2025 日本組織適合性学会

シリーズ

臓器移植（1） —腎移植と抗 HLA 抗体—

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

既存ドナー特異的抗体（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（ABMR）や移植腎廃絶を引き起こす危険性が高いために敬遠されることが多かったが、近年 Rituximab、血漿交換、ガンマグロブリン大量療法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腎移植の適応が広がっている。一方で、移植後に発生する ABMR は、免疫抑制療法が進歩した現在でも一定の割合で発症し、移植腎廃絶の大きな要因となっている。そこで本稿では腎移植における DSA の意義、既存 DSA に対する術前脱感作療法、移植後の ABMR の治療戦略について概説したい。

キーワード：腎移植、抗 HLA 抗体、ドナー特異的抗体、抗体関連型拒絶反応

1. はじめに

腎移植の歴史は、1954 年に Joseph Murray らが生体腎移植を成功させたことから始まった¹⁾。この移植はヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen : HLA）が同一な一卵性双生児間での移植であったため拒絶反応は発症しなかったが、その後同種間での移植が開始されるとドナー特異的抗体（Donor Specific Antibody : DSA）の出現および抗体関連型拒絶反応（Antibody Mediated Rejection : ABMR）が腎移植の大きな障壁になることとなった。1969 年には Terasaki らが CDC クロスマッチ（complement dependent cytotoxicity crossmatch : CDCXM）を用いた検討で既存 DSA が ABMR や移植腎廃絶の強いリスクファクターであることを示し²⁾、以後長らく既存 DSA 陽性腎移植は敬遠されることが多かった。しかし近年 Rituximab、血漿交換、ガンマグロブリン大量療法（Intravenous Immunoglobulin : IVIG）を中心とした術前脱感作療法が使用可能となり、このような免疫学的ハイリスクの症例に対しても腎移植の適応

が広がりつつある。更に、腎移植後の ABMR に対しての IVIG や Rituximab の投与も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。一方で抗 HLA 抗体検査の進歩も目覚ましく、高感度のクロスマッチであるフローサイトメトリークロスマッチ（flow cytometry crossmatch : FCXM）や、フローサイトメーターや Luminex を使用した固相法抗体検査が相次いで開発され、現在はシングルアンチゲンビーズ（Single Antigen Beads : SAB）検査により抗 HLA 抗体の特異性までもが判断できるようになっている。これら、治療法・抗 HLA 抗体検査の進歩が DSA 陽性腎移植の成績向上に大きく寄与している³⁾。そこで本稿では抗 HLA 抗体とりわけ DSA が腎移植の成績に与える影響と対処方法について概説する。

2. 本邦における抗 HLA 抗体に関する動向

近年、本邦では臓器移植における抗 HLA 抗体に関する検査・治療に大きな進展が見られた。まず、検査であ

受付日：2025 年 11 月 2 日、受理日：2025 年 11 月 15 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

TEL: 059-232-1111 FAX: 059-231-5203 E-mail: kouheini@med.mie-u.ac.jp

るが、2018 年に移植後の抗 HLA 抗体検査、2020 年に移植前抗 HLA 抗体検査加算が保険収載され、更に 2024 年には「輸血歴や妊娠歴等から医学的に既存抗体陽性が疑われる臓器移植ネットワーク待機患者」に対する抗 HLA 抗体検査が施行可能となった。

治療に関しては、既存 DSA に対する術前脱感作として以前より二重濾過血漿交換は施行可能であったが、それに加え 2019 年に IVIG が、2023 年には Rituximab の投与が可能となった。更に移植後の ABMR の治療には、既存の血漿交換に加え、2023 年から Rituximab の投与、2024 年からは IVIG が施行可能となった。このように我々は検査・治療の両面から抗 HLA 抗体に対峙する武器を得ることとなったが、これらの適応・評価方法について未だ定まったものがないのが現状である。

3. 既存 DSA と de novo DSA

腎移植において DSA が ABMR 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³⁾。DSA はその出現時期により、移植前より存在する既存 DSA と移植後に新規に発生する de novo DSA に大別される。

既存 DSA

腎移植レシピエントが移植前にドナーの HLA に対する抗体を保有している場合に既存 DSA 陽性と判断される。尚、抗 HLA 抗体を生じるリスクファクターとして、妊娠歴、移植歴、輸血歴が広く知られているが、これらの感作歴がなくても 20% 程度で抗 HLA 抗体を生じるとする報告もあり⁴⁾ 注意が必要である。

既存 DSA の存在が ABMR を惹起し、移植腎生着率を低下させることが知られている⁵⁾。ローカス別では、HLA-A, -B, -DR, -DQ に対する DSA は移植腎予後に悪影響を及ぼすことが確認されており、HLA-C, -DP についても移植腎予後に影響するとする報告が多い^{6,7)}。一方でドナーに特異的ではない抗 HLA 抗体いわゆる non-DSA は移植腎成績に関与しないとされている⁸⁾。

また、既存 DSA の中でも、SAB 検査での平均蛍光強度 (Mean Fluorescence Intensity:MFI) が高いもの⁸⁾、補体活性化能を有するもの⁹⁾、IgG3 サブクラス¹⁰⁾、HLA Class II に対する抗体⁷⁾などは ABMR 発症率や移植腎廃絶率が高いことが報告されている。

また CDCXM が陽性である症例の移植腎予後は CDCXM 陰性 -FCXM 陽性のものより不良である⁵⁾。一

方で、FCXM が陰性となるような低 MFI の既存 DSA は、短中期的には移植腎予後に影響を与えないとの報告が多い^{5,11)}。

de novo DSA

de novo DSA は慢性活動性抗体関連型拒絶反応 (Chronic Active Antibody-mediated Rejection: CAABMR) を引き起こし、移植腎機能低下・移植腎機能喪失に関わるとされている¹²⁾。

de novo DSA は腎移植後 5 年で約 20% の症例に生じ、その大半が Class II、特に DQ に対する抗体である^{13,14)}。de novo DSA を生じるリスク因子には、ノンアドヒアランス¹⁵⁾、感染症、悪性腫瘍に伴う免疫抑制剤の減量¹⁶⁾、先行する急性拒絶反応¹⁷⁾、移植後妊娠¹⁸⁾などが報告されている。また、HLA 抗原ミスマッチ¹⁹⁾ や Eplet ミスマッチ²⁰⁾、PIRCHE-II²¹⁾などのドナーとの組織適合性も重要な要素とされている。

一般的に de novo DSA は既存 DSA よりも移植腎廃絶の強いリスクとなることが知られている²²⁾。HLA クラス別では、Class II 特に DQ に対する DSA が移植腎の生着に悪影響を及ぼすとする報告が多い²³⁾、更に Class I と Class II に対する DSA が併存すると移植腎予後がより不良である^{23,24)}。また MFI が高値である、もしくは経時に MFI の減少が見られない DSA は移植腎予後が不良とされる²⁵⁾。但し、すべての de novo DSA が ABMR を引き起こし、移植腎予後を悪化させるわけではないため、腎機能の推移や移植腎生着検などと合わせて、組織障害の有無を判定する必要がある。

4. 腎移植における既存 DSA 陽性腎移植の脱感作療法

既存 DSA 陽性レシピエントに対し、様々な術前脱感作療法が試みられてきた。Stegall らは T cell CDCXM 陽性の生体腎移植症例において、高用量 IVIG 単独のプロトコルと低容量 IVIG に血漿交換および Rituximab を併用したプロトコルを比較し、後者で有意に CDCXM 陰性化率が高く、移植後の ABMR 発症率が低かったと報告している²⁶⁾。また、Vo らは高度感作献腎移植レシピエントにおいて、高用量 IVIG 単独と高用量 IVIG と Rituximab を併用した脱感作レジメンの比較を行った二重盲検試験において、移植後の ABMR 発症率、移植腎喪失率が有意に後者の方が低かったことを報告している²⁷⁾。これらの結果を踏まえ現在の脱感作療法は血漿交換、IVIG、

Rituximab を組み合わせて行われることが多い。しかし、具体的な適応や投与量、投与タイミングは定まっておらず、各施設で様々な検討がなされている。参考までに我々の術前脱感作プロトコルを図 1 に示す。

脱感作後の腎移植の中・長期成績

術前脱感作後の腎移植の成績について、Orandi らは US での 1025 例の多施設観察研究の成績を報告している。それによると、DSA 隆性症例との比較において、1 年目以降の移植腎喪失のリスクは CDCXM 症例で 180 倍、CDCXM 隆性・FCXM 陽性症例で 1.65 倍であったが、クロスマッチ陰性・DSA 陽性症例についてリスクの上昇は認められていない²⁸⁾。

更に移植後の既存 DSA の推移によっても移植腎生着率は予測可能とする報告がある。Senev らは、腎移植レシピエント 924 例の解析を行い、ABMR の有無に関わらず、移植後に既存 DSA が残存した症例で有意に移植腎生着率が低いこと、既存 DSA が消失した症例では移植腎生着率が既存 DSA 隆性症例と同等であったことを示した²⁹⁾。

5. ABMR とその治療

ABMR の原因と種類

ABMR は発症時期により腎移植後 3-6 カ月以内に発症する早期発症 ABMR とそれ以後に発症する遅発性 ABMR に大別できる。(図 2)

早期発症 ABMR の多くは既存 DSA 症例に対する不完全な脱感作療法の結果発症する。一方で、遅発性 ABMR は早期発症 ABMR が完全に治癒せずに CAABMR に移行するパターンと、移植後に de novo DSA が生じることにより ABMR が発症するパターンが存在する³⁰⁾。

早期発症 ABMR

早期発症 ABMR はレシピエントの血液中に存在する DSA が移植腎の血管内皮に存在するドナー由来の HLA に結合、補体を活性化し内皮細胞障害や血栓形成を引き起こすことで発症する。典型例では、乏尿もしくは無尿となり血清クレアチニン値の急激な上昇が認められる。病理学的には血栓性微小血管症の像を呈するが多く、補体活性化の証拠として傍尿細管毛細血管への C4d 沈着が認められる。この様に早期発症 ABMR の経過は

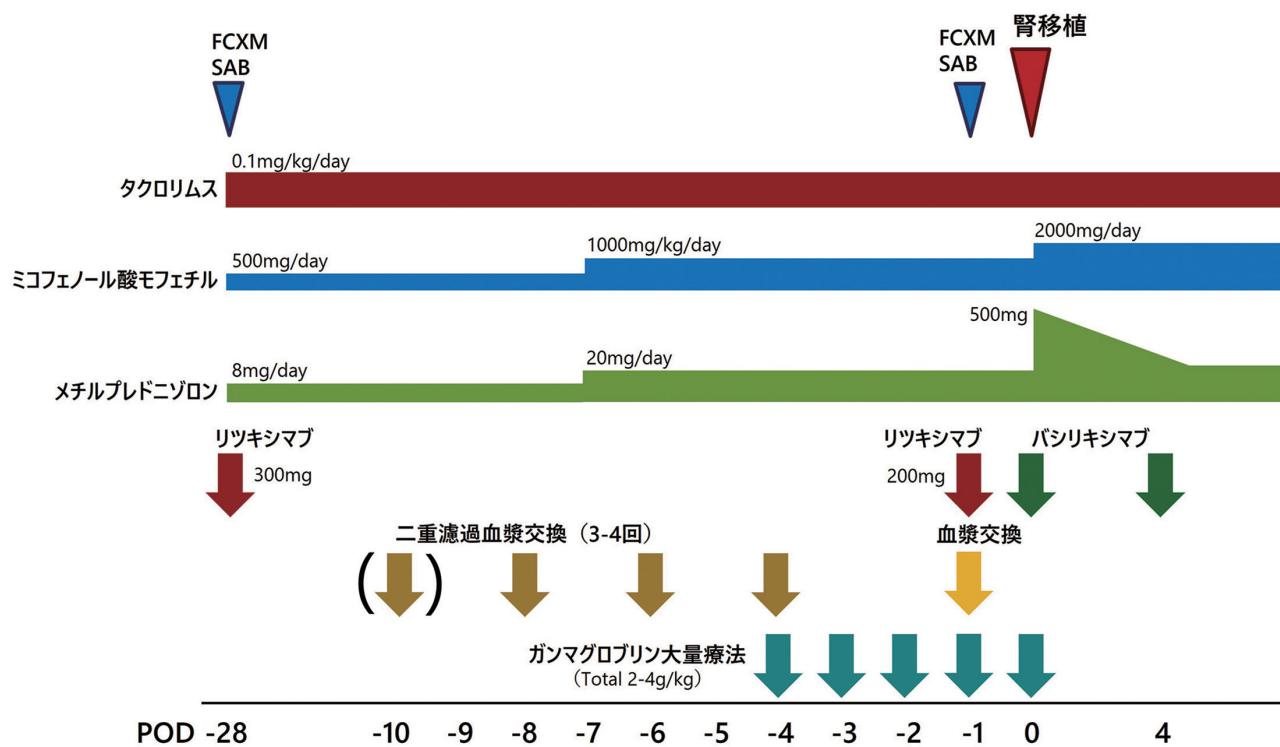


図 1 当科におけるフローサイトメトリークロスマッチ陽性腎移植の脱感作プロトコル
FCXM: flow cytometry crossmatch, SAB: single antigen beads assay, POD: post operative day

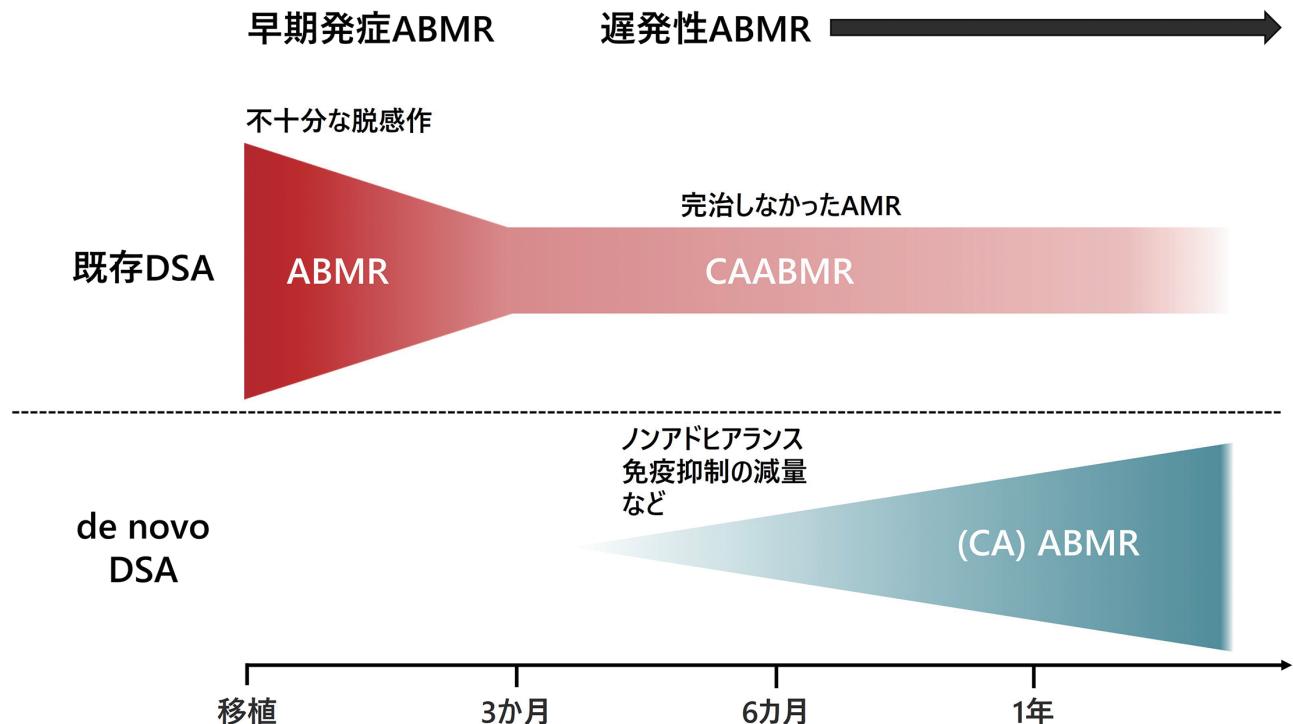


図2 抗体関連型拒絶反応の種類と発症時期

DSA : donor specific antibody, ABMR : antibody-mediated rejection, CAABMR : chronic active antibody-mediated rejection

急激であるが、治療が奏功すれば拒絶反応が完全に回復する症例も稀ではない。

治療としては、ステロイドパルス、血漿交換およびIVIG が有効とされる³⁰⁾。一方で Rituximab の有効性については未だ議論のあるところである³¹⁾。

遅発性 ABMR

遅発性 ABMR の多くは無症状である。緩徐な血清クレアチニン値の上昇が認められることが多いが、腎機能障害を認めず移植後の DSA スクリーニングやプロトコル生検を契機に発見される症例も少なくない。組織学的には CAABMR を呈することが多く、慢性的に進行する。遅発性 ABMR の発症メカニズムは複雑で未だ解明されていない部分が多いが、DSA による補体依存性細胞傷害 (Complement-Dependent Cytotoxicity : CDC) と NK 細胞などを介した抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity : ADCC) が関与していると考えられている。更に、これらの反応が長期的に継続することにより、腎組織のリモデリングが生じ、慢性的不可逆的変化を引き起こす³²⁾。

治療としては、ステロイドパルス、IVIG、Rituximab

に加え、免疫抑制剤の調整などが行われることが多い。IVIG については、小規模ではあるが CAABMR 症例でのランダム化比較試験において非投与群と比較し、腎機能の安定化が得られたと報告されている³³⁾。また、IVIG への Rituximab の上乗せ効果については、CAABMR を含む移植後 3 カ月目以降の遅発性 ABMR での単施設前向き観察研究において、有意な移植腎生着率の延長が認められている³⁴⁾。一方で、血漿交換は移植後 1 年目以降に発症した遅発性 ABMR には効果が薄いとされている³²⁾。但し、CAABMR に対するこれらの薬剤の効果は概して高いものではないため、治療による腎予後改善と副作用の可能性を考慮し適応を判断することが重要である³⁵⁾。尚、多くの研究において移植腎生検での慢性糸球体症など慢性的な組織障害の程度が高いもの、蛋白尿が多いもの、移植腎機能が悪いものは治療効果・生着率とも低い結果となっている。

Subclinical ABMR の治療適応と効果

臨床的に腎機能障害が認められない、いわゆる Subclinical ABMR の腎予後や治療効果についてのランダム化比較試験は存在しないが、いくつかの小規模

の観察研究が報告されている。Bertrand らは de novo DSA が出現しその時点では腎機能低下などの所見を認めない腎移植レシピエントに対し、移植腎生検を施行し ABMR の有無を評価したうえで、その後の経過を観察した。その結果、Subclinical ABMR を認めた症例は、ABMR を認めなかった症例と比べ有意に移植腎生着率が低いことを報告した³⁶⁾。一方で Parajuli らは移植腎生検を施行した腎移植レシピエント 220 例での単施設観察研究において、生検の結果 ABMR を呈していた患者に IVIG、Rituximab などの抗拒治療を行ったところ、Subclinical ABMR の症例の移植腎生着率は ABMR を呈していないかった症例と差は無かったが、Clinical ABMR の症例では有意に生着率が低かったことを報告した³⁷⁾。この研究は観察研究であり抗拒治療の有効性を直接評価したものではないが、Subclinical ABMR の段階での治療介入の可能性を示唆するものである。

移植腎組織障害が進行した段階では治療効果が限られることを踏まえると、移植後に定期的な DSA スクリーニングを行い、Subclinical ABMR を早期に診断して適切な治療を実施することが、移植腎生着率の向上につながる可能性がある。

6. DSA 評価における HLA タイピングの重要性

前述した様に腎移植の成績向上のためには DSA の有無の評価が極めて重要であるが、正確な DSA の有無の判断・de novo DSA 產生のリスク評価には詳細な HLA タイピングが不可欠である。Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) のガイドラインでは、HLA タイピングは、ドナー及びレシピエントの全ローカスのアレルレベルの HLA タイピングが行われていることとされている³⁸⁾。臓器移植領域で次世代シークエンスによる HLA タイピングがそこまで普及していない本邦では、主要 11 ローカスすべてを網羅することは難しいが、少なくとも HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 のタイピングは行い、Class II については α 鎖の存在も意識しつつ DSA の有無の評価を行うことが重要である。

7. おわりに

腎移植における DSA の評価および対応は、移植腎生着率の向上に直結する重要な課題である。既存 DSA 陽

性症例に対する脱感作療法の普及により免疫学的ハイリスク症例に対する腎移植の適応は広がったが、移植後の de novo DSA の出現や、それに続く CAABMR への対処については解決すべき課題も多い。

より良好な移植腎生着率を得るために、ABMR の早期診断と適切な治療介入、定期的な抗体スクリーニング、そして詳細な HLA タイピングに基づく精度の高いリスク評価が不可欠である。一方で組織適合性を踏まえた個別化医療と、バイオマーカーや ABMR に対する新規治療薬の開発がさらなる成果向上に寄与すると期待される。

参考文献

- 1) Morris PJ Transplantation-a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 351: 2678-2680, 2004
- 2) Patel R, Terasaki PI Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 280: 735-739, 1969
- 3) Terasaki PI A brief history of HLA. *Immunol Res* 38: 139-148, 2007
- 4) Sigle JP, Thierbach J, Infant L, et al. Anti-leucocyte antibodies in platelet apheresis donors with and without prior immunizing events: implications for TRALI prevention. *Vox Sang* 105: 244-252, 2013
- 5) Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *American journal of transplantation* 13: 76-85, 2013
- 6) Bachelet T, Martinez C, Bello A Del, et al. Deleterious impact of donor-specific Anti-HLA antibodies toward HLA-Cw and HLA-DP in kidney transplantation. *Transplantation* 100: 159-166, 2016
- 7) Frischknecht L, Deng Y, Wehmeier C, et al. The impact of pre-transplant donor specific antibodies on the outcome of kidney transplantation – Data from the Swiss transplant cohort study. *Front Immunol* 13: 1005790, 2022
- 8) Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 21: 1398-1406, 2010
- 9) Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 369: 1215-26, 2013
- 10) Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 1-12, 2015
- 11) Buttigieg J, Ali H, Sharma A, et al. Positive Luminex

- and negative flow cytometry in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation* 34: 1950–1960, 2019
- 12) Jordan SC, Vo AA. Donor-specific antibodies in allograft recipients: etiology, impact and therapeutic approaches. *Curr Opin Organ Transplant* 19: 591–7, 2014
 - 13) Everly MJ, Rebello LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 95: 410–7, 2013
 - 14) Tian Y, Frischknecht L, Mallone A, et al. Evaluation of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation in the era of donor-derived cell-free DNA. *Front Immunol* 15: 2024
 - 15) Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation* 12: 388–399, 2012
 - 16) Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 12: 1157–67, 2012
 - 17) Chemouny JM, Suberbielle C, Rabant M, et al. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies in Nonsensitized Kidney Transplant Recipients After T Cell-Mediated Rejection. *Transplantation* 99: 965–972, 2015
 - 18) Sasaki M, Nakada Y, Yamamoto I, et al. Antibody-mediated rejection due to anti-HLA-DQ antibody after pregnancy and delivery in a female kidney transplant recipient. *Nephrology (Carlton)* 23 Suppl 2: 81–84, 2018
 - 19) Richie RE, Johnson HK, Tallent MB, et al. The role of HLA tissue matching in cadaveric kidney transplantation. *Ann Surg* 189: 581–586, 1979
 - 20) Wiebe C, Kosmoliaptis V, Pochinco D, et al. A Comparison of HLA Molecular Mismatch Methods to Determine HLA Immunogenicity. *Transplantation* 102: 1338–1343, 2018
 - 21) Sakamoto S, Iwasaki K, Tomosugi T, et al. Analysis of T and B Cell Epitopes to Predict the Risk of de novo Donor-Specific Antibody (DSA) Production After Kidney Transplantation: A Two-Center Retrospective Cohort Study. *Front Immunol* 11: 2020
 - 22) Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 28: 1912–1923, 2017
 - 23) Béland MA, Lapointe I, Côté I, et al. HLA class, calcineurin inhibitor levels, and the risk of graft failure in kidney recipients with de novo donor-specific antibodies. *Front Immunol* 15: 2024
 - 24) Zecher D, Bach C, Staudner C, et al. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen. *Nephrology Dialysis Transplantation* 32: 730–737, 2017
 - 25) López del Moral C, Wu K, Naik M, et al. The natural history of de novo donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *Front Med (Lausanne)* 9: 943502, 2022
 - 26) Stegall MD, Gloor J, Winters JL, et al. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *American Journal of Transplantation* 6: 346–351, 2006
 - 27) Vo AA, Choi J, Cisneros K, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation* 98: 312–9, 2014
 - 28) Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant* 14: 1573–1580, 2014
 - 29) Senev A, Lerut E, Van Sandt V, et al. Specificity, strength, and evolution of pretransplant donor-specific HLA antibodies determine outcome after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 19: 3100–3113, 2019
 - 30) Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 104: 911–922, 2020
 - 31) Baily E, Ville S, Blancho G, et al. An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transpl Int* 33: 786–795, 2020
 - 32) Böhmig GA, Eskandary F, Doberer K, et al. The therapeutic challenge of late antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transpl Int* 32: 775–788, 2019
 - 33) Mulley WR, Tharmaraj D, Polkinghorne KR, et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin vs standard of care for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2025
 - 34) Parajuli S, Mandelbrot DA, Muth B, et al. Rituximab and Monitoring Strategies for Late Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplant Direct* 3: E227, 2017
 - 35) Perrottet N, Fernández-Ruiz M, Binet I, et al. Infectious complications and graft outcome following treatment of acute antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A nationwide cohort study. *PLoS One* 16: 2021

- 36) Bertrand D, Gatault P, Jauréguy M, et al. Protocol Biopsies in Patients With Subclinical De Novo DSA After Kidney Transplantation: Long-term Graft Survival. *Transplantation* 108: e204–e206, 2024
- 37) Parajuli S, Joachim E, Alagusundaramoorthy S, et al. Subclinical Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: Treatment Outcomes. *Transplantation* 103: 1722–1729, 2019
- 38) Tambur AR, Campbell P, Claas FH, et al. Sensitization in transplantation: assessment of risk (STAR) 2017 working group meeting report. *American journal of transplantation* 18: 1604–1614, 2018

Impact of Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation

Kouhei Nishikawa¹⁾

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

Kidney transplantation in recipients with pre-existing donor-specific antibodies (DSAs) has traditionally been avoided due to the high risk of early acute antibody-mediated rejection (ABMR) and subsequent graft loss. In recent years, however, pre-transplant desensitization protocols consisting primarily of rituximab administration, plasma exchange, and high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy have become available in Japan, thereby expanding the indications for kidney transplantation in sensitized patients. Nevertheless, ABMR that develops after transplantation continues to occur in a substantial proportion of recipients, even in the era of advanced immunosuppressive regimens, and remains a major cause of late graft failure. In this review, we summarize the clinical significance of DSAs in kidney transplantation, current strategies for pre-transplant desensitization in patients with pre-existing DSAs, therapeutic approaches for post-transplant ABMR.

Key Words: Kidney Transplantation, Anti-HLA Antibody, Donor Specific Antibody, Antibody-mediated Rejection

©2025 日本組織適合性学会

シリーズ

臓器移植（2）

—臓器移植における日本型バーチャルクロスマッチ導入の意義と展望—

岩見 大基

自治医科大学 腎泌尿器外科学講座 腎臓外科学部門

臓器移植におけるクロスマッチ検査は拒絶反応リスクを予測する重要な検査であるが、従来のフィジカルクロスマッチ（PXM）は検体輸送や時間的制約など課題が多い。これを解決する新手法として、ドナー HLA 型とレシピエント抗 HLA 抗体情報を照合するバーチャルクロスマッチ（VXM）が注目される。VXM はシングルアンチゲンビーズ法（SAB 法）に基づき、*in silico* で組織適合性を高精度に判定でき、海外では米国、英国、欧州、豪州などで導入が進む。本邦でも 2023 年に日本臨床腎移植学会において VXM 導入検討 *ad hoc* 委員会が設置され活動を開始し、厚労省において抗体陰性例での PXM 省略が 2025 年に承認された。今後は抗体情報の統合管理、SAB 法の限界補正、AI による解析精度向上、自然抗体やドナー HLA タイピングの標準化が課題である。VXM は効率的で公平な移植実現に向けた中核技術として期待される。

キーワード：バーチャルクロスマッチ、臓器移植、人工知能（AI）、抗 HLA 抗体、HLA タイピング

1. はじめに

臓器移植は、末期臓器不全に対する唯一の根治的治療手段であり、多くの患者にとって命を繋ぐ最後の選択肢である。死体ドナー出現時にレシピエント選択の過程で実施されるクロスマッチ検査は、ドナー・レシピエント間の組織適合性、つまり拒絶反応のリスクを事前に評価するためにドナー特異的抗体（donor-specific antibody, DSA）を検出する検査である。移植臓器間で重要性の違いはあるものの、DSA の存在は移植の安全性と成功率を大きく左右する。臓器移植において移植前から DSA があれば移植後早期の拒絶反応、とくに抗体関連型拒絶反応のリスクが高く、その有無および多寡を事前に把握することが重要である。これまでにクロスマッチは、ドナーのリンパ球とレシピエントの血清を用いた「フィジカルクロスマッチ（PXM）」が実施してきた。すなわち、

補体依存性細胞傷害性クロスマッチ（CDCXM）およびフローサイトメトリークロスマッチ（FCXM）であるが、昼夜を問わないドナー検体の輸送や移植関連特定検査施設への負担集中、検査対応可能な施設の減少、検査における時間的制約といった複数の課題が指摘されてきた。こうした背景から、近年注目されているのがバーチャルクロスマッチ（virtual crossmatch, VXM）である。

本稿では本邦における臓器移植において数多くある問題点を解決・改善する可能性の切り札の一つとして期待されている、VXM の基本的考え方および諸外国での導入状況、そして本邦における段階的導入構想および現在地について解説する。

2. VXM の定義と技術的基盤

VXM とは、ドナーの HLA タイピングデータとレシ

受付日：2025 年 11 月 14 日、受理日：2025 年 12 月 10 日

代表者連絡先：岩見 大基 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 自治医科大学 腎泌尿器外科学講座 腎臓外科学部門
TEL: 0285-58-7471 FAX: 0285-40-6595 E-mail: iwamid@jichi.ac.jp

ピエントの抗 HLA 抗体情報を照合することで, *in silico* で組織適合性を判定する手法である (Fig. 1)。中心となる技術は, Single Antigen Beads (SAB) 法に基づく抗体測定であり, 各種 HLA 分子が固定されたビーズに結合する抗 HLA 抗体の量を, 蛍光強度 (MFI: Mean Fluorescence Intensity) として表す。これにより, 実際の細胞を用いずに, 理論上の PXM の結果を予測するというアプローチである。SAB 法の利点は, 一度の検査で多数の HLA 抗体を同時に評価可能である点にあり, 従来の PXM に比べて圧倒的な情報量を持つ。例えば, クラス I では最大 150 種類程度 (例として One Lambda 社の LABScreen Single antigen Class I[®] では 97 種, 加えて class I supplement[®] 54 種類で合計 151 種類の評価が可能), クラス II では 100 種類以上 (LABScreen Single

Antigen Class II[®] では 86 種類, Class II Supplement[®] で 24 種類, 合計 110 種類) の HLA に対する抗体を同時に測定できる (Fig. 2)。一方で, 複数の HLA 間でエピトープが共有されている場合, 本来検出すべき抗体が他の HLA にも結合してしまい, MFI 値が分散・低下する (shared epitope 現象) という技術的な課題もある^{1,2)} (Fig. 3)。また, 抗体の定量性には限界があり (半定量的としばしば表現される), 抗体量がある一定の量を超えると測定される蛍光値 (MFI) はプラトーに達してしまうことや, ビーズ表面の精製 HLA 抗原の変性による非特異的反応などの問題も指摘されている。そのような問題点は指摘されているものの, VXM が PXM よりも感度・特異度ともに高く予測できるということは海外では数多く報告されている^{3,4)}。同様に自治医科大学の

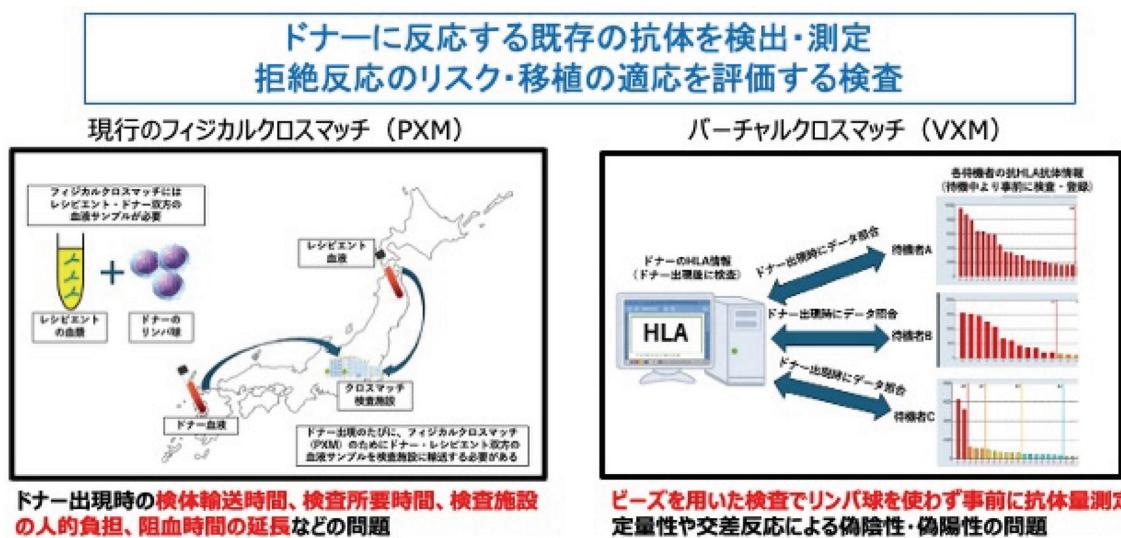


図 1 フィジカルクロスマッチとバーチャルクロスマッチの違い

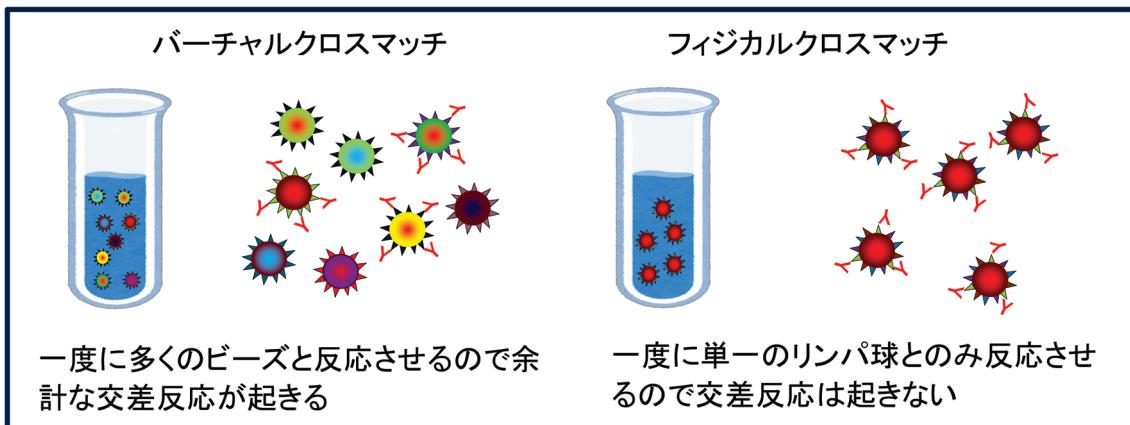


図 2 バーチャルクロスマッチとフィジカルクロスマッチの検査特性の違い

データでも、抗体情報が整備されている症例において、VXM と PXM の結果一致率は 96.8% と高く、導入の安全性が示唆されている⁵⁾ (Fig. 4)。

3. VXM の国際的な導入状況

前述のように VXM が完璧な PXM の代替ではないという問題点はあるものの、米国を初めとする諸外国では VXM の導入が推進されてきている。以下に代表的な例を示す。

米国では、広大な国土で PXM を行うために検体を輸送することによる阻血時間の延長とそれに起因する移植成績の低下を回避するために VXM という考えが提起された⁶⁾。米国では、OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) および UNOS (United Network for Organ Sharing) の運用指針に従い、VXM を用いた臓器あっせんが広く行われており、PXM は必要に応じて補完的に用いられる。すなわち PXM を行うタイミング（移植前か移植後か）によってその意味合いは変わってくる。移植前（適応決定前）に行う場合を prospective PXM と呼び、これは VXM の結果の解釈を手助けする目的で行い、移植後に行う retrospective

PXM は、VXM の結果検証として行われるが、VXM の広まりに伴い prospective PXM を省略する傾向となっている。高リスク患者には術前の PXM を行い、低～中リスクの場合は VXM による判定を基本とし、必要に応じて術後 PXM を実施する柔軟な戦略が採られている。その他、高感作患者に対しては、Calculated Panel Reactive Antibody (CPRA) を利用して優先順位を調整し、VXM による迅速な意思決定が可能となっている⁷⁾。

英国では、British Society for Histocompatibility and Immunogenetics (BSHI) および British Transplantation Society (BTS) が策定するガイドラインにおいて、VXM は推奨される標準的手法として明記されている⁸⁾。抗 HLA 抗体の定期的な測定と、感作イベント後の再検査が義務付けられており、3か月以内の新鮮なサンプルを使用することが原則とされている。さらに、リスク層別化を通じて、抗体陽性の程度に応じた VXM 結果の解釈や術前 PXM の必要性の有無を判断する仕組みが体系化されている。

欧州の Eurotransplant (ドイツを中心とした複数国の共同組織) では、PXM の感度不足や阻血時間延長を解決するため、2023 年 1 月から腎・膵臓移植において VXM を全面導入している⁹⁾。ETKAS (Eurotransplant Kidney Allocation System) を用いてドナー HLA 情報とレシピエントの抗体情報を中央サーバー上で照合し、あらかじめ「Unacceptable Antigen (UA)」として登録された抗原との適合性をリアルタイムで評価する。これにより、ドナー臓器の割り当てが迅速に行われ、阻血時間の短縮と移植効率の向上が実現している。2023 年からは腎臓・膵臓移植において VXM が完全導入され、UA 事前登録による VXM 陽性率の低下、移植成績の改

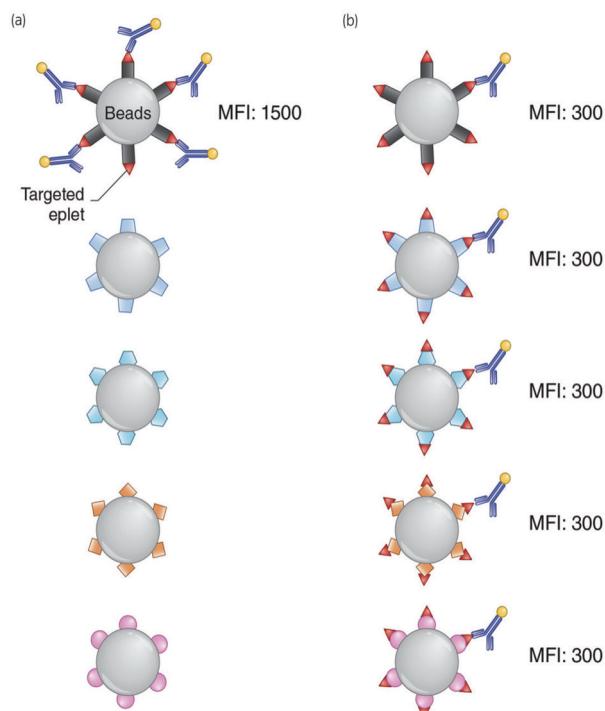


図3 Shared epitope 現象による抗体測定誤差の例
(文献 2 より改変)

		FCXM	
		-	+
VXM	-	78(83.9%)	1(1.0%)
	+	2(2.2%)	12(12.9%)

✓ 全体の一一致率は96.8%と高い。

図4 PXM (FCXM) と VXM の一致度

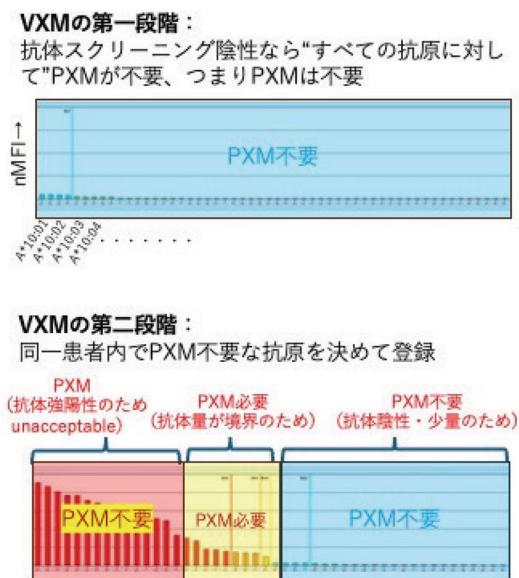
善が報告されている⁹⁾。

オーストラリアおよびニュージーランドでは、TSANZ (Transplantation Society of Australia and New Zealand) がガイドラインを策定しており、VXM は HLA タイピングと抗体スクリーニングが両方揃っている症例に対して標準的に適用される¹⁰⁾。抗 HLA 抗体の測定は待機登録前に複数回、登録後も 3 か月ごとの定期的検査が義務化されており、特に感作イベント発生時には再検査が必須とされる。これらの制度設計により、感作患者におけるリスク低減と適切な割り当てが図られている。

4. 日本における VXM 導入の現状と課題

本邦においては、死体ドナー出現時の現場の検査体制の逼迫が大きな後押しとなって VXM 導入に向けた動きが本格化し、2023 年に日本臨床腎移植学会で「VXM 導入検討 *ad hoc* 委員会」が組織された。同委員会には日本組織適合性学会からもオブザーバーに参加いただいたり、厚生労働省の移植対策推進室、日本移植学会の医療標準化・移植関連検査委員会、日本臓器移植ネットワーク (JOT) の移植検査委員会等との連携のもと、制度的・技術的課題の整理と導入モデルの構築が図られてきた。

日本型 VXM 導入モデルとして現在の構想を示す (Fig. 5)。初期方針として、抗 HLA 抗体スクリーニング (PRA) 隆性の症例において PXM を省略し、抗体陽性例に対しては事前の PXM により適応判断を行うアプローチを示す。



ローチを考えている。2025 年に各臓器移植関連学会の意見集約のもと、日本移植学会より厚労省に「待機中の抗体検査が陰性の場合はフィジカルクロスマッチを省略する」ように選定基準を変更する要望書を各臓器合同で提出し、承認された。現在は JOT の登録システム (Expanded version of allocation system : E-VAS) の改訂作業中であるがすでに抗 HLA 抗体測定結果は登録可能な状態であり (現状ではスクリーニング検査あるいはパネルテストが陽性か陰性かのみ)、各施設での検査結果の登録を進めていただいているところである。このルールの導入により、待機者の抗体測定済みでさえあれば全体の 50-60% の PXM が省略可能であると推測している。

第二段階としては、抗体陽性の待機者については PXM が陽性となることが明らかであると予測される HLA 抗原を事前に UA として登録し、不要な PXM を回避するシステムの導入を考えている (Fig. 5)。そして、最終的には現在では PXM が陽性となるか陰性となるか区別が容易ではない HLA 抗原についても答えがあらかじめ出せるようにデータを集積解析することでアルゴリズム化し、事前の PXM を要すること事例が減ってゆくよう適宜修正を加えてゆくことを想定している。

5. 技術的・運用上の課題

一方で、VXM の実装には複数の課題が残されている。

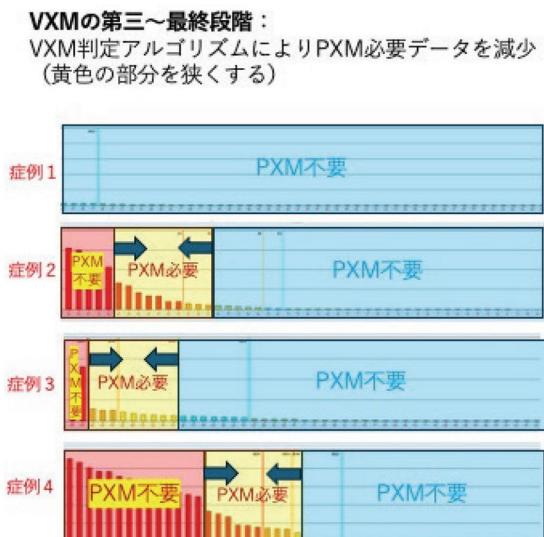


図 5 本邦における VXM 段階的導入構想

以下に諸問題および解決に向けた考え方を示す。

第一に、抗 HLA 抗体情報の一元管理・照合システムの設計と E-VAS との連携強化が必要である。とくに前述の VXM 段階的導入第二段階では必須である (Fig. 5)。待機者 1 人あたり数百あるアレルごとの抗体保有検査結果をすべて登録管理する必要がある。SAB 法についても、異なるメーカー・ロット間で共有できるデータベースの構築が重要である。現場の多忙な医師・検査技師・コーディネータによる入力の負担軽減も考慮した設計も求められる。全臓器で 18,000 人もの抗体検査結果を一元管理し検査を一斉に実施するために、E-VAS を活用した抗 HLA 抗体情報の網羅的登録・管理と、施設間でのデータ互換性確保が重要な鍵となる。欧州の実装体制では、VXM を導入するにあたり、Eurotransplant が中核を担うデータ統合システムが整備されており、ドナーの HLA タイピング情報は中央データベースに登録され、各レシピエント施設ではリアルタイムでその情報にアクセス可能である。このような情報基盤と検査精度の両立により、迅速かつ正確なあっせんが実現している。

第二に、SAB 法での抗体検査の限界・弱点を補うアルゴリズムの開発・実装である。既報では VXM と PXM の一致性は軒並み高いが、一部症例では結果の齟齬や予測困難が発生している。その原因としてたとえば shared epitope 現象がある。すなわち eplet データベースをもとにして shared epitope 現象を考慮した MFI 値を補正するアルゴリズムの開発である。また、HLA 遺伝子座の細胞上発現量の違いを加味した PXM (FCXM) 陽性化推定アルゴリズムも必要である。このように抗体判定の自動化と判断アルゴリズムを充実させることでさらに高精度な VXM が実現可能と期待している。海外ではすでに、AI を用いた VXM による抗体パターン認識や拒絶リスク予測モデルの研究が始まっており、即時判定を可能にする臨床支援ツールの開発研究が試みられている^{11,12)}。我々は 2025 年より AMED 研究「臓器移植の公平性と患者予後を AI 活用で最適化する、革新的患者選定アルゴリズムの研究開発」として、AI を用いた補助解析システムの開発を進めており、正確な抗体量の推定が期待されている。これについては別稿で述べさせていただく。

第三に、未感作例における自然抗体の扱いである。現状は妊娠・輸血・臓器移植既往といった感作歴のある待

機者にしか抗体測定は保険で認められていない。明らかな感作歴がなくても獲得される抗 HLA 抗体を自然抗体と呼び、食物摂取やウイルス感染などを契機として獲得された抗体がエピトープ構造の類似性から一部の HLA にも交差反応することで説明される。そもそも感作歴のない方に抗体測定が必要なのか、という疑問に対して明確な答えは出ていない。しかし、感作歴のないことが明らかな男性健常者において 30% 以上の症例で抗 HLA 抗体が検出されたとの報告があり、感作歴がなくても抗体検査が必要である可能性が示唆されている¹³⁾。加えて、自然抗体の免疫学的意義についても、PXM 陽性となることは珍しいことではなく、自然抗体が原因で拒絶反応を起こすことも報告されている¹⁴⁾。自治医科大学における検討では感作歴のない生体腎移植患者 78 例の解析で、感作歴がなくとも移植前になんらかの抗 HLA 抗体（自然抗体）が検出されたのは 25 例 (32.1%) であった。そのうち検出された抗 HLA 抗体がたまたまドナーの HLA に適合した (DSA であった) のは 4 例であり、さらに 1 例が FCXM 陽性という結果であった（論文投稿中）。それら 4 例とも脱感作療法のち生体腎移植を行い、少なくとも 1 年以内の抗体関連型拒絶反応は認められなかつたが、献腎移植において感作歴がなければ待機中の抗体検査ができない現状には懸念をいだくデータである。現状ではまとまったデータは海外のものしかなく、本邦においても AMED 研究のひとつとして多施設共同研究で明らかにしてゆく予定である。

第四に、ドナーの HLA タイピングの問題である。より正確な VXM のためには、すくなくともドナーの HLA が全遺伝子座についてタイピングされていることが海外では推奨されている PCR-SSO 法 (Polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide 法) には不確実性 (ambiguity) の問題があり、VXM の精度に影響を与える。いっぽう、精度のもっとも高い次世代シークエンサー (NGS) では、検査に要する時間が長く通常 2 昼夜かかるため、限られた時間で結果が求められる死体移植においては非現実的という問題があった。近年、わずか 6 時間程度で結果が得られる NGS 法が開発されており、この検査法の導入により全遺伝子座を迅速に精度高くタイピングできるようになつた^{15,16)}。検査機器を設置する施設やコストの問題などクリアすべき問題はあるが、本邦での VXM 導入

に大きな追い風となる技術革新と言える。

6. おわりに

VXMは、現状では改善の余地はあるものの、PXMの限界を補完し、より迅速かつ効率的な臓器移植実現の鍵となりうる技術である。日本においても、VXMの導入が現実となり、その信頼性はPXMとの一致率の高さに裏付けられている。今後は、抗体情報の網羅性、アルゴリズムの精度向上、多施設での検証研究を通じて、質の高い日本型VXMモデルの構築が期待される。VXMの全国的な展開のために、学会による診療指針の整備、行政による予算措置、データ共有体制の強化などが不可欠である。また、待機者によって抗体が測定済みか未測定か、あまりにバラバラであるとせっかくのデータベース、アルゴリズムも十分に生かされない。全施設をあげて抗体測定・登録の推進が必要であり、学会や移植関連機関からの啓発活動を通して施設間の格差を縮小しつつ、段階的に混乱のない形での導入が求められる。臨床現場、研究機関、行政が一体となり、安全かつ持続可能な移植医療の未来を築く時が、まさに今、訪れている。

利益相反

該当するものはない。

謝辞

本研究は、AMEDの課題番号JP25ek0510048の支援を受けた。

参考文献

- 1) Garcia-Sanchez C, Usenko CY, Herrera ND, et al: The shared epitope phenomenon-A potential impediment to virtual crossmatch accuracy. *Clin Transplant*. 34(8):e13906, 2005.
- 2) Nishikawa K, Masui S, Ishida H: Virtual crossmatching and epitope analysis in kidney transplantation: What the physician involved in kidney transplantation should know? *Int J Urol*. 30(1):7-19 2023.
- 3) Tambur AR, Ramon DS, Kaufman DB, et al: Perception versus reality?: Virtual crossmatch--how to overcome some of the technical and logistic limitations. *Am J Transplant*. 9(8):1886-93 2009.
- 4) Rocha Y, Jaramillo A, Neumann J, et al: Crossmatch assays in transplantation: Physical or virtual?: A review. *Medicine (Baltimore)*. 102(50):e36527 2023.
- 5) 南園京子, 大山雄大, 西田 翔 他:バーチャルクロスマッチとフィジカルクロスマッチの結果の乖離とその原因および腎移植成績への影響. *腎移植・血管外科*. 36(1):55-62, 2024.
- 6) Puttarajappa CM, Jorgensen D, Yabes JG, et al: Trends and impact on cold ischemia time and clinical outcomes using virtual crossmatch for deceased donor kidney transplantation in the United States. *Kidney Int*. 100(3):660-71, 2021.
- 7) Guidance Document for OPTN/UNOS Histocompatibility Laboratory Bylaws and Policies. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) / United Network for Organ Sharing (UNOS): 2017.
- 8) Battle R, Pritchard D, Peacock S, et al: BSHI and BTS UK guideline on the detection of alloantibodies in solid organ (and islet) transplantation. *International Journal of Immunogenetics*. 50(S2):3-63, 2023.
- 9) Heidt S, Kramer CSM, Haasnoot GW, et al: Introduction of the donor centre virtual crossmatch in Eurotransplant. *HLA*. 104(2):e15653, 2024.
- 10) Transplantation Society of A, New Z: Implementing Virtual Crossmatch in Australia. TSANZ; 2021.
- 11) Weimer ET, Newhall KA: Machine learning enhanced immunologic risk assessments for solid organ transplantation. *Scientific Reports*. 15(1):7943, 2025.
- 12) Vivek K, Papalois V: AI and Machine Learning in Transplantation. *Transplantology*. 6(3):23, 2025.
- 13) Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, et al: "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation*. 86(8):1111-5, 2008.
- 14) Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, et al: Outcome of kidney transplants performed with preformed donor-specific antibodies of unknown etiology. *Am J Transplant*. 14(1):193-201, 2014.
- 15) Liu C, Xiao F, Hoisington-Lopez J, et al: Accurate Typing of Human Leukocyte Antigen Class I Genes by Oxford Nanopore Sequencing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 20(4):428-35, 2018.
- 16) Matern BM, Olieslagers TI, Groeneweg M, et al: Long-Read Nanopore Sequencing Validated for Human Leukocyte Antigen Class I Typing in Routine Diagnostics. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 22(7):912-9, 2022.

略語

CDCXM: complement-dependent cytotoxicity crossmatch

CPRA: Calculated Panel Reactive Antibody

DSA: donor-specific antibody

FCXM: flowcytometry crossmatch

HLA: human leukocyte antigen

MFI: Mean Fluorescence Intensity

PXM: physical crossmatch

SAB: single antigen beads

UA: Unacceptable Antigen

VXM: virtual crossmatch

The Significance and Prospects of Introducing the Japanese Virtual Crossmatch System in Organ Transplantation.

Daiki Iwami

Division of Renal Surgery and Transplantation, Department of Urology,
Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi, Japan

Crossmatch testing is a critical step in organ transplantation, used to evaluate donor-recipient compatibility and predict the risk of antibody-mediated rejection. Conventional physical crossmatch (PXM) assays, such as complement-dependent cytotoxicity and flow cytometric methods, face major logistical and temporal limitations, including specimen transport and round-the-clock testing demands. Virtual crossmatch (VXM), which compares donor HLA typing data with recipient anti-HLA antibody profiles *in silico*, has emerged as a promising alternative. Based on the single antigen bead (SAB) assay, VXM allows simultaneous quantification of numerous HLA-specific antibodies and can accurately predict PXM results without using donor cells. VXM has already been implemented in the United States, United Kingdom, Eurotransplant countries, Australia, and New Zealand, improving allocation efficiency and reducing ischemia time. In Japan, an interdisciplinary committee was established in 2023 to promote VXM adoption, and by 2025, the national policy allowing omission of PXM in antibody-negative cases was officially approved. Future challenges include integration of antibody data into a unified registry, refinement of algorithms to compensate for SAB assay limitations, incorporation of AI-based predictive modeling, and standardization of donor HLA typing using next-generation sequencing. Despite remaining technical issues, VXM represents a transformative approach to achieving safer, faster, and more equitable organ transplantation.

Key Words: virtual crossmatch, organ transplantation, AI, anti-HLA antibody, HLA typing

©2025 日本組織適合性学会

令和7年度 認定HLA検査技術者認定制度試験問題に関する報告

令和7年度 認定HLA検査技術者認定制度試験問題に関する報告

成瀬 妙子¹⁾, 西川 晃平²⁾, 木村 彰方³⁾, 黒木 喜美子⁴⁾, 高山 智美⁵⁾, 西村 泰治⁶⁾,
認定制度委員会試験問題検討部会

¹⁾長崎大学熱帯医学研究所

²⁾三重大学医学部

³⁾東京科学大学

⁴⁾北海道大学

⁵⁾大阪急性期・総合医療センター

⁶⁾令和健康科学大学

はじめに

日本組織適合性学会のHLA検査技術者・組織適合性指導者認定制度 第20回認定制度試験を令和7年10月5日（日）に実施した。本稿では同時に開催した模擬試験で正答率が低かった、いわゆる“難問”について解説を行う。

なお、令和7年度の試験問題と正解は、学会ホームページに掲載しているので参照されたい（<https://jshi-smoosy.atlas.jp/ja/ninteikakomon>）。

認定制度試験概要

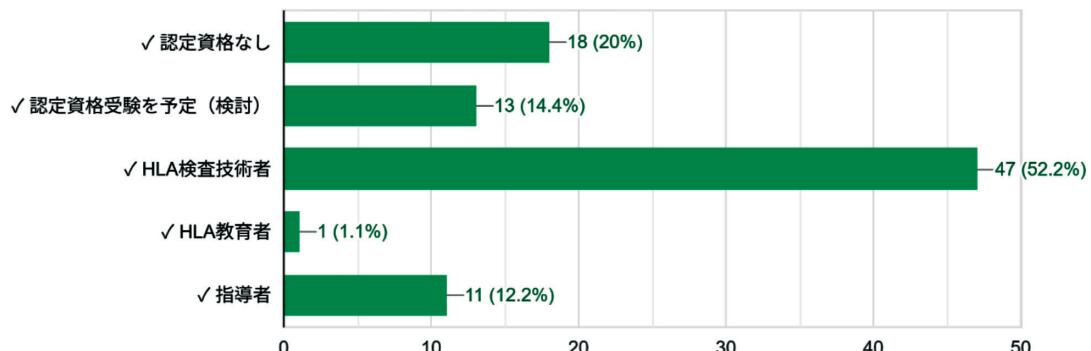
令和7年度の日本組織適合性学会HLA検査技術者・組織適合性指導者認定制度試験は第33回日本組織適合性学会大会会期中の10月5日、長崎大学坂本キャンパ

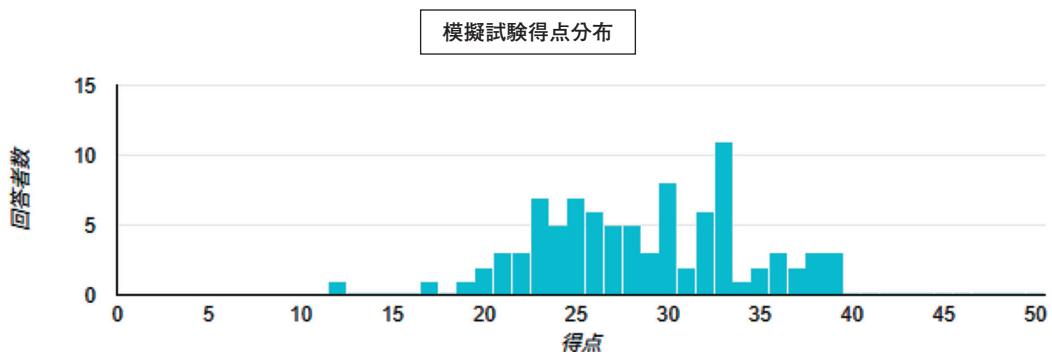
ス 医学部会議室にて実施した。また、同時間帯に大会場の医学部講堂において、同一問題を用いて模擬試験（受験者90名）を実施した。模擬試験については、昨年に統一してペーパーレス試験を実施し、問題配布及び答案回収は全てGoogleフォームにて行った。

参加者の内訳について、以下の図に示す。2027年より認定制度有資格者の更新要件として5年間で最低1回の模擬試験受験が必須になったことで、本年の有資格者の受験者数に占める割合は昨年同様に65.6%と高かった。会員歴は5年未満が40%，5年以上10年未満22.2%，10年以上20年未満が26.7%，20年以上が11.1%であった。

試験問題は全50問で、50点満点として採点を行った。模擬試験の点数分布は図に示す通りであり、分布12-39

保有している認定資格を選択してください 正解 90/90 件





点、平均 28.5 点、中央値 28 点、標準偏差 5.04 点であった。平均点、中央値は昨年より高いものの、得点範囲は下方にシフトしていた。また、認定有資格者のみでは平均が 29.8 点と、認定資格なしに比して高い平均点を示し、得点分布の二峰化が昨年よりも顕著となっている。

以下には今年度の試験問題のうち、正答率 40% 以下であった問題全 12 間の解説を示す。

模擬試験難問解説

問題 4. 小胞体内での HLA クラス I 分子へのペプチドの結合過程において関与する分子として適さないものを a ~ e のうちからひとつ選べ。

- a. インバリアント鎖
- b. カルネキシン
- c. Erp57
- d. TAP
- e. タパス

正解 : a.

正答率 24.7%、代表的な誤答 : e. (30.3%)

解説 : 小胞体内で生合成され、まだペプチドを結合していない HLA クラス I 分子は、カルネキシン、さらに Erp57 の結合により構造が安定化する。TAP により細胞質から小胞体内に輸送されたペプチドは、タパス (tapasin) の作用により効率よくクラス I 分子に結合する。選択肢 a. インバリアント鎖は、クラス II 分子に結合してその抗原提示機能に重要な役割を担っているので、クラス I 分子には無関係であり、本問の正解となる。なお、b. カルネキシンはクラス I、クラス II の両方へのペプチドの結合過程に関与している。

問題 5. NKG2 ファミリー分子と MHC または MHC クラス I 様分子との結合を示す次の図 1 ~ 図 3 の説明として、もっとも適切な記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 図 1 は NKG2A/CD94 と HLA-DR との結合を示している。
- b. 図 1 の結合においては、内因性自己ペプチドが関与

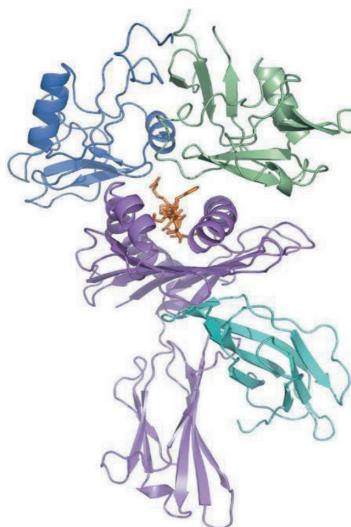


図 1

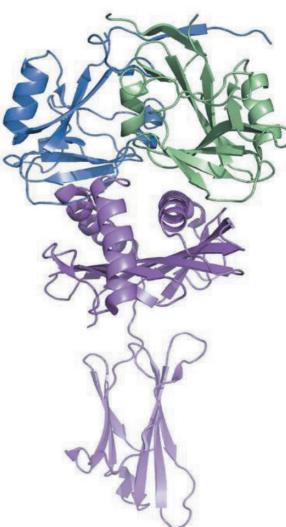


図 2

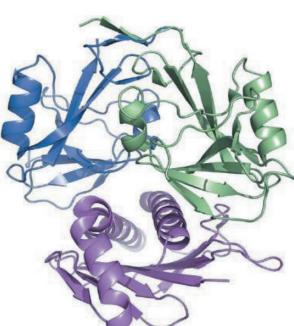


図 3

する。

- c. 図2はNKG2CとULBPとの結合を示している。
- d. 図3はNKG2DとMICAとの結合を示している。
- e. 図2および図3の結合においては、外因性抗原ペプチドが関与する。

正解：b.

正答率33.4%，代表的な誤答：d. (33.3%)

解説：本問題は令和5年の出題問題の改変である。上図の1, 2, 3は、NK受容体とそのリガンド分子の結合様式を示している。それぞれ上部の青と緑がNKG2ファミリー分子を、下部の濃淡の紫はMHCまたはMHCクラスI様分子を示しているが、下部においては各図で構造が大きく異なっていることがわかる。図1のみ収容溝にペプチド（橙色）とみられる分子を挟み込んでおり、さらには β 2ミクログロブリン（青緑で示された分子）が付加されていることから、MHCクラスI分子であると考えられる。図2は β 2ミクログロブリンに相当する分子が見当たらないため、MHCクラスI様分子であるMIC分子と考えられる。さらに図3には膜貫通領域や細胞質ドメインに相当する分子構造は認められないため、ULBP (UL16-binding protein) 分子であると推測できる。以上から、各図の特徴に対する選択肢の説明が合致しているのは選択肢b.のみとなる。

問題7. HLAクラスI分子のシグナル配列に関してもっとも適切な記述をa～eのうちから一つ選べ。

- a. HLAアレル間の多様性が大きい領域である。
- b. 親水性アミノ酸を多く含む。
- c. 10残基前後のアミノ酸により構成される。
- d. 小胞体内へのHLAクラスI分子の輸送に必要である。
- e. 細胞内に発現するタンパク質が共通に持つ配列である。

正解：d.

正答率22.5%，代表的な誤答：a. (27%)

解説：シグナル配列とはタンパク質分子の上流（N末）側に存在する疎水性アミノ酸に富む短いペプチド配列で、mRNAの翻訳過程において、タンパク質の小胞体内への輸送を介助する役割を担う。HLA分子においても発現に必要な配列であり、選択肢d.は正しい。HLAクラスI分子のシグナル配列は、古典的クラスI分子 (HLA-A, -B, -C) では24個、非古典的クラスIではHLA-Gが24個に対し、HLA-E, -Fでは3個の欠失によ

り21個のアミノ酸で構成されている。多様性については、代表的な誤答である選択肢a.に述べられているようなアレルレベルではなく、遺伝子座毎に数種の異なる配列多様性が報告されている。

問題11. 血清学的HLAタイピングで同定できない抗原型をa～eのうちから1つ選べ。

- a. A203
- b. B75
- c. Cw4
- d. Cw12
- e. DR9

正解：d.

正答率31.1%，代表的な誤答：a. (32.2%)

WHOのHLA命名委員会に公認されているHLA抗原特異性、いわゆる「アロ抗原特異性」はアロ血清により検出される抗原型である。選択肢の中でアロ特異性が公認されていないのは選択肢d.のCw12のみである。Cw12に相当する抗原は、実際にはかつて日本人研究者からCx52 (HLA-B52に連鎖するC抗原特異性の意)として国際ワークショップに提唱されたが公認を逃すも、後にDNAタイピングによりアレルの存在が証明されたため、遺伝子型としては公認されている。代表的な誤答であるa. A203は、単一アレルに対応するアロ抗血清が見いだされ、抗原特異性として同定、命名されている。この様な抗原はアソシエート抗原と呼ばれ、数種が存在している。

問題20. 臓器移植における抗原提示メカニズムとして誤っている記述をa～eのうちから一つ選べ。

- a. ドナーHLAを提示し、T細胞を活性化させる抗原提示細胞は2次リンパ組織や脾臓だけでなく、グラフトに浸潤する形で存在することもある。
- b. ドナーHLA抗原がそのままの形でレシピエントの抗原提示細胞に移送され、細胞表面上に表出される形式をとることでもアロ応答が発生する。
- c. B細胞はB細胞受容体が認識するドナーHLA部位と同じ領域のアミノ酸により構成されるペプチドを自身のHLA-class IIにより提示する。
- d. ドナー由来の抗原としてドナーHLAは主たる抗原であるが、いまだ同定されていないnon-HLA抗原

が存在する。

- e. 炎症状態で発現が誘導されたグラフト細胞の HLA-class II に対するレシピエント CD4T 細胞の反応は direct recognition といわれる。

正解 : c.

正答率 30.3%, 代表的な誤答 : b. (36%)

解説 : B 細胞受容体と結合した抗原は、受容体ごとエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。エンドソーム内で分解され、断片となった抗原ペプチドが HLA クラス II 分子に結合して、B 細胞表面へと移動し、HLA クラス II 分子 + 抗原ペプチドの複合体がヘルパー T 細胞に提示される。いったん断片化されたのちに結合した抗原ペプチドが、B 細胞受容体に認識された部位と同一とは限らないので、選択肢 c. の記述は誤りである。他の記述は正しい。

問題 21. 同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病 (GVHD) に関する最も適切な記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 急性 GVHD の発症にはドナー由来の B 細胞が関与する。
- b. HLA-A, -B, -C, -DRBI の遺伝子型一致ドナーから移植を行えば GVHD は発症しない。
- c. ドナー特異的抗 HLA 抗体を有する患者では急性 GVHD の発症頻度が高い。
- d. 末梢血幹細胞移植と比べて、臍帯血移植では慢性 GVHD の発症頻度が高い。
- e. HLA 適合移植においては患者特異的マイナー組織適合抗原が GVHD 発症に関与する。

正解 : e.

正答率 32.6%, 代表的な誤答 : c. (39.3%)

解説 : レシピエントとドナーの HLA 型一致の造血幹細胞移植において急性 GVHD が認められた場合、マイナー組織適合抗原不一致の関与が考えられる。マイナー組織適合抗原は HLA 分子により提示される非 HLA 分子で、メジャー (MHC) に対してマイナーと呼ばれる。遺伝的に一致している一卵性双生児での移植では重篤な例は見られないことが知られており、すでに数十種のマイナー組織適合抗原遺伝子が同定されている。よって選択肢 e. は正しい。約 4 割が選択した、代表的な誤答 c. に記述されているドナー特異的抗 HLA 抗体を有する

患者においては、特に臍帯血移植で生着不全が高頻度であることが明らかになっている。

問題 25. ワクチンに関して誤っている記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. ペプチドワクチンとは、抗原の一部の領域のペプチドをワクチンとするものである。
- b. ワクチンの効きやすさと HLA が関連することがある。
- c. SARS-CoV-2 ウィルスの、ワクチンエスケープ変異は主に T 細胞エピトープに多く認められた。
- d. HPV 特異的ワクチンは子宮頸がんの治療ではなく予防用ワクチンとして用いられる。
- e. mRNA ワクチンは、抗原が樹状細胞に発現し HLA により提示されることを想定して作られている。

正解 : c.

正答率 38.9%, 代表的な誤答 : e. (48.9%)

解説 : SARS-CoV-2 ウィルスワクチンの多くはスパイク (S) タンパク質を抗原としており、このためワクチンエスケープ変異は、スパイク (S) タンパク質内に認められる。これらの変異は中和抗体の結合を妨げ、ウイルスによる免疫回避を可能にする。よって選択肢 c. の記述は誤りである。約半数の人が選択した代表的な誤答 e. に述べられている mRNA ワクチンは、ウイルス由来の遺伝情報 (mRNA) を脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle) に封入した状態で接種し、ヒト体内で目的のウイルスタンパク質を合成させ、樹状細胞に発現、抗原提示させることで抗体産生やウイルス感染細胞の排除を期待するものであるので、この記述は正しい。

問題 32. 胸腺における T 細胞の分化に関する以下の記述のうち誤っている記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 自己 HLA 分子と弱く会合する T 細胞レセプターを持つ細胞が成熟する。
- b. 自己抗原ペプチドを結合した自己 HLA に強く反応する T 細胞レセプターを持つ細胞は除去される。
- c. T 細胞は自己の HLA 分子上に提示された抗原ペプチドは認識するが、非自己 HLA 分子で提示された同一抗原ペプチドは認識できない。
- d. T 細胞レセプター遺伝子の再構成は最初に α 鎖、次いで β 鎖で生じる。
- e. Double negative (CD4/CD8 とも陰性) から double

positive (CD4/CD8 とも陽性), single positive (CD4 または CD8 のいずれかを発現) の順に分化する。

正解 : d.

正答率 27.8%, 代表的な誤答 : c. (38.9%)

解説 : T 細胞の胸腺における分化過程では, T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子の中の可変部 (V: variable region), 多様性 (D: diversity), 結合 (J: joining) 遺伝子領域の再編成による組み合わせにより, 多様な HLA とペプチドの複合体を認識可能な T 細胞レセプターが形成される。 $\alpha \beta$ TCR の場合, 遺伝子再構成は先ず β 鎮において, D-J 連結の後に V-DJ 連結の順で VDJ 再編成が生じ, 続いて α 鎮の VJ 再編成が生じる。よって選択肢 d. の記述は誤りである。約 4 割が選択した代表的な誤答 : c. については, T 細胞上の TCR は自己の HLA 分子が提示する抗原ペプチドを認識する (MHC 拘束性) ので, この記述は正しい。

問題 36. KIR ハプロタイプに関して, 誤っている記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. KIR グループ A ハプロタイプは抑制型 KIR の比率が高い。
- b. KIR2DS1, KIR3DS1 は KIR グループ B ハプロタイプに特徴的な KIR である。
- c. KIR グループ A ハプロタイプは日本人では最も頻度が高い。
- d. KIR グループ A ハプロタイプと KIR グループ B ハプロタイプはそれぞれ異なる KIR で構成される。
- e. ほぼすべての KIR ハプロタイプに HLA-C を認識する抑制型 KIR が存在する。

正解 : d.

正答率 27%, 代表的な誤答 : e. (23.6%)

解説 : キラー細胞免疫グロブリン様受容体である KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptors) 遺伝子群のハプロタイプ構成は, グループに関わらず共通に存在するフレームワーク遺伝子と, 可変遺伝子による。フレームワーク遺伝子は KIR3DL3- KIR2DL4- KIR3DL2 の 3 遺伝子でグループ A, B の両方に存在する。よって選択肢 d. の記述は誤りである。その他の記述は正しい。

問題 37. NK 細胞受容体が認識する分子に関して, 誤つ

ているものを a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. HLA-C
- b. HLA-E
- c. CD155
- d. HLA-H
- e. ULBP1

正解 : d.

正答率 33.3%, 代表的な誤答 : e. (27.8%)

解説 : 選択肢 d. (正解) の HLA-H はクラス I 領域にマップされる偽遺伝子で, 古くからタンパク分子としての発現は認められていない。2020 年には mRNA での発現が報告されているが, タンパク分子が NK 受容体に認識されるとの報告はない。その他の選択肢は NK 受容体が認識する分子である。代表的な誤答 e. については問題 5 も参照されたい。

問題 40. 日本人集団において HLA クラス I 対立遺伝子が疾患感受性と強く関連する疾患に関して, もっとも適切なものを a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 皮膚筋炎
- b. 多発性硬化症
- c. バセドー病 (甲状腺機能亢進症)
- d. 潰瘍性大腸炎
- e. 自己免疫性肝炎

正解 : d.

正答率 33.3%, 代表的な誤答 : b. (32.2%)

解説 : 潰瘍性大腸炎は日本人においては古くから HLA クラス I である HLA-B52 (B*52:01) やクラス II の HLA-DR15 (DRB1*15:02), -DPw9 (DPB1*09:01) との関連が報告されている。その他の選択肢はクラス II のみに関連を示す。代表的な誤答である選択肢 b. の多発性硬化症は, 通常型では欧米同様に日本人でも HLA-DR15 (DRB1*15:01) との関連が認められる。また, 視神経脊髄型では DPw5 (DPB1*05:01) との関連が報告されているが, どちらもクラス II 遺伝子である。選択肢 a. の皮膚筋炎は欧米人では HLA-B*08:01 との関連が報告されているが, 日本人では HLA-DRB1 のみに関連が報告されている。

問題 48. 検査目的で採血した血液を検査後に廃棄せずに研究に使用する場合, 研究倫理手続きとして検討すべ

き対応に関して、誤っている記述を a ~ e のうちから一つ選べ。

- a. 異なる符号をつけ、チューブに移し替えて凍結保存しておく。
- b. インフォームドコンセント内容の検討。
- c. 所属先の倫理委員会への研究計画申請。
- d. オプトアウトの検討。
- e. インフォームドアセント内容の検討。

正解：a.

正答率 33.3%，代表的な誤答：e. (28.9%)

解説：「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する

倫理指針」においては、研究以外の目的で採取した試料を研究に用いる場合には、先ず研究倫理審査委員会に計画を申請し、承認が得られたのちに符号化などの処置を行わなければならないので、選択肢 a. の記述は誤りである。その他の選択肢の記述は、いずれも検討すべき対応であるので正しい。代表的な誤答である選択肢 e. インフォームドアセントとは、未成年や判断力が十分でない成人対象者について、保護者や代理人による同意を得た場合においても、自らの意向を表すことができると判断されるときには直接本人の理解と同意を確認するプロセスである。

令和7年度初心者講習会レポート

令和7年度初心者講習会レポート —全体の経過—

杉本 達哉¹⁾

¹⁾ 東海大学医学部付属八王子病院

一般社団法人日本組織適合性学会 教育委員会初心者教育部会 *

1. 初心者講習会の目的・概要

日本組織適合性学会教育委員会に属する初心者教育部会では、例年、HLA 検査の経験が浅い方や今後携わる予定の方々を対象に、最低限必要な基礎知識の習得と、日頃の疑問を相談できる先輩や仲間との交流を目的として「初心者講習会」を開催している。

本講習会は 2014 年の長崎大会で「QCWS ミニ集会」として第 1 回目を開催し、翌年以降「初心者講習会」として毎年継続開催されている。2020 年から 2022 年は新型コロナウイルス感染症の影響によりオンライン開催で実施され、2023 年度から 2025 年度は再び現地開催の形式で開催された。

2. 今年度の企画について

2025 年度（令和 7 年度）は、大会期間中に基礎講義と 2 つのワークショップ（以下、WS）を開催し、WS 参加者は基礎講義の受講を必須とした。

WS1 は「基礎から学ぶ HLA タイピング～日頃の疑問はディスカッションで～」、WS2 では「抗 HLA 抗体検査入門『基礎から結果解釈まで』」と題して企画され、各講師が分担して担当した。

3. 今年度の経過

2025 年 7 月 8 日に学会ホームページで参加者募集を

開始し、同時に学会員向けメール配信により周知した。参加申し込みは Google Forms を用いて行い、実務経験年数や質問事項などを自由に記載できる形式とした。

申し込みは基礎講義のみ 5 名、WS1 が 5 名、WS2 が 15 名の計 25 名であった。参加枠や経験年数を考慮して全員が希望どおりの企画に参加可能と判断し、8 月 22 日にメールで参加可否を通知した。

9 月 27 日には、事前配布資料としてリンク集、HLA 用語集（入門編）Ver.1.6、過去の Q&A 集、WS2 参加者向けの事前課題を送付した。

10 月 3 日の開催当日は、事前申込者 24 名と当日受付 11 名（基礎講義のみ）の合計 35 名が参加した。受講後、10 月 16 日締め切りで事後アンケートを Google Forms にて実施した。

4. 初心者教育部会での準備

初心者教育部会では、2025 年 4 月から企画立案および担当講師の決定を行い、その後各担当者間で資料作成・調整のメール協議を継続した。9 月 10 日には講師全員による事前打ち合わせおよびリハーサルを実施し、内容の修正を重ねて 10 月 3 日の開催を迎えた。

5. HLA 用語集（入門編）の作成と更新

初心者教育部会では HLA 用語集（入門編）を最新版

*一般社団法人日本組織適合性学会 教育委員会初心者教育部会
杉本達哉¹⁾、黒田ゆかり²⁾、内田みゆき²⁾、石本倫子³⁾、伊藤誠⁴⁾、栗田絵美⁵⁾、祖父江晃基⁶⁾、高山智美⁷⁾、前島理恵子⁸⁾、大橋順⁹⁾、木村彰方¹⁰⁾、高陽淑¹¹⁾、成瀬妙子¹²⁾

¹⁾ 東海大学医学部付属八王子病院、²⁾ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所、³⁾ 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター、⁴⁾ 北海道大学病院、⁵⁾ 広島大学病院、⁶⁾ 東邦大学医療センター大森病院、⁷⁾ 大阪急性期・総合医療センター、⁸⁾ 帝京大学医学部附属病院、⁹⁾ 東京大学大学院理学系研究科、¹⁰⁾ 東京科学大学、¹¹⁾ 日本赤十字社近畿ブロック血液センター、¹²⁾ 長崎大学熱帯医学研究所

Ver.1.6へ改訂し、対象語句を追加した。更新担当者は以下の3名である。

HLA用語集更新担当：高山智美、黒田ゆかり、木村彰方

6. アンケート結果

1) 基礎講義に参加された方

基礎講義には35名が参加され、アンケートは22名から回答をいただいた。講義時間については「短い」が4名(18.2%)、「やや短い」が3名(13.6%)で「ちょうどよい」が15名(68.2%)であった。講義内容についての評価は4.41点であり、講師の説明の分かりやすさの評価は4.55点であった。なお、評価については、1から5点で評価をいただき、5点満点方式で実施した。

2) WS参加者19名の実務経験年数

WS参加者19名の組織適合性検査に関する実務経験年数の分布は以下の通りであった。1年未満が4名(21%)、1~2年が4名(21%)、2~3年が4名(21%)、3~4年が3名(16%)、4年以上が1名(5%)であった。最頻値は1年未満、1~2年、および2~3年の各群(各4名、21%)であり、全体としては経験3年未満の参加者が12名(63%)であった。

3) WS1に参加された方

WS1は計5名が受講し、実務経験1年未満が2名(40%)、1~2年が2名(40%)、2~3年が1名(20%)であった。講義内容についての評価は4.71点であり、講師の説明の分かりやすさの評価は4.67点であった。

4) WS2に参加された方

WS2は14名が受講し、実務経験なし3名(21%)、実務経験1年未満が2名(14%)、1~2年が2名(14%)、2~3年が3名(21%)、3~4年が3名(21%)、4年以上が1名(7%)であった。講義内容についての評価は4.17点であり、講師の説明の分かりやすさの評価は4.25点であった。

5) 事前資料を受領された方へ良かった資料の選択(複数回答可)

「Q&A集」が最も多く挙げられ(13名、81%)、次いで「HLA用語集(入門編)Ver.1.6」(11名、69%)、「事前配布リンク集」(9名、56%)であった。

6) 同じような講習会があった場合に他の人に勧めるか

22名から回答があり、「勧める」と回答したのは21名(96%)、「わからない」と回答したのは1名(4%)であった。

7) 全体評価

初心者講習会全体の評価は4.24点であった。自由記載では「質問時間を増やして欲しい」、「時間が短く、早いので理解する前に進んでしまう」、「もう少し講習時間が長く設定されているとよい」との時間に関する意見が多くあった。「講義の内容が分かりやすく、面白かった」、「WSでのディスカッションの例がとても参考になった」との意見があった。

7.まとめ

教育部会は、認定組織適合性指導者を中心に、長年HLA業務に携わる経験者で構成されている。講師自身も初心者時代の苦労を経験していることから、初心者に寄り添う内容を心がけ、丁寧な指導を行っている。

HLA検査は自動化されていない工程が多く、各技術者の技量や判断力が求められる分野である。HLA検査の配属初期には知識量や経験が限られ、「HLAは難しい」と感じる場面が多い。初心者講習会では、そうした参加者が基礎知識を体系的に学び、同じ課題意識を持つ仲間と交流することで安心して業務に向き合えるよう支援している。

初心者教育部会として、今後も教育活動を通して参加者の業務支援およびHLA検査技術の基盤強化に寄与していきたい。

令和7年度初心者講習会レポート —基礎講義—

杉本 達哉¹⁾

¹⁾ 東海大学医学部付属八王子病院

1. 基礎講義の目的と意義

ヒト白血球抗原は、ヒト免疫応答の中心的役割を担う分子群である。HLAに関する基礎知識、および検査技術と臨床応用を理解することは、輸血・臓器移植医療を含む臨床現場での適切な検査・診断・治療に直結する。従来の血液型と比較して HLA の研究は比較的新しい分野であるが、その意義は年々増大している。今回、組織適合性検査の経験が浅い方、もしくは今後携わる予定の方を対象とし、「ヒト白血球抗原（HLA）について」と題して、関連する基礎知識の講義を実施した。HLAを学ぶ際、専門用語で戸惑うことがあるかもしれない。その場合、HLA用語集（入門編）Ver.1.4（MHC（日本組織適合性学会誌）30(2) : 78-91, 2023.）は大変有益があるので、参考にしていただきたい。

2. MHC と HLA の基礎概念

主要組織適合遺伝子複合体（MHC: major histocompatibility complex）は、組織適合性を決定する主要な遺伝子複合体である。MHCは当初、マウスの移植適合性を決定する分子として発見された。1952年に Dausset による頻回輸血患者血清中に白血球凝集試験で反応する抗体の発見を契機に、HLAの研究は発展してきた。これに対応する抗原を Mac 抗原（現在の HLA-A2 抗原）と命名した。これは「ヒト白血球抗原：Human Leukocyte Antigen」を発見であり、その頭文字から HLA と呼ばれるようになった。MHCと表現されている場合は、脊椎動物以上の生物すべてに共通したことからを表す場合に使用され、H2 や HLA と記している場合は、マウスやヒトに限定した内容のことを表す。アカゲザルの例では「Mamu-MHC」と表現され、「動物

名」の後に MHC をつけて表すことが多い。

3. HLA の分子構造と機能

HLAは、分子構造と機能に基づきクラスI分子とクラスII分子に大別される。クラスI分子は全有核細胞に発現し、細胞内抗原ペプチドを提示して CD8 陽性 T 細胞（細胞傷害性 T 細胞）を活性化する。主な構造は 3 つの α 鎖ドメインと β 2ミクログロブリンより構成される。クラスII分子は主に抗原提示細胞（APC: B 細胞、樹状細胞、マクロファージなど）に発現し、細胞外由来ペプチドを提示、CD4 陽性 T 細胞（ヘルパー T 細胞）を介した液性免疫や細胞性免疫にも関与する。 α 鎖・ β 鎖それぞれで構成される。自己と非自己の認識における重要な動きとして、自己 HLA 分子と消化された抗原ペプチドとが結合して細胞膜上に提示されることが挙げられる。

4. HLA 遺伝子の多様性と遺伝的特徴

HLA 遺伝子群は第 6 染色体短腕（6p21.3）に存在し、極めて高い多型性を有する。各個体は両親から 1 遺伝子ずつ継承し、ハプロタイプ（HLA 遺伝子座の組合せ）が形成される。近接して存在する複数の HLA 遺伝子座では連鎖不平衡（linkage disequilibrium）が強く、特定集団ごとに特徴的なハプロタイプの頻度が観察されるが、染色体の乗換え（交差、crossing over）により遺伝子が交換されることがある。乗換えの結果、遺伝子間の配置や配列が元の親とはことなる新しい組み合わせになることを組換えと呼ぶ。組換えは、家族単位で HLA タイピングを行うことでその発生に気づく場合がある。HLA 遺伝子は、人類集団や民族による分布差が集団遺

伝学・進化学的研究に寄与している。

5. HLA タイピング検査の原理と技術的進展

HLA 型判定には歴史的に血清学的法や細胞学的法が用いられたが、近年は PCR (polymerase chain reaction) を用いた DNA タイピングである PCR-SSP 法 (PCR-sequence specific primer method), PCR-rSSO 法 (PCR-reverse sequence specific oligonucleotide method), PCR-SBT 法 (PCR- sequencing-based typing) や NGS 法 (next generation sequencing method) などが主流となった。検査対象領域は方法毎に異なり、PCR-SSP 法や PCR-rSSO 法のクラス I では主に exon 2・3、クラス II では主に exon 2 を解析対象としている。PCR-SBT 法や NGS 法ではより広範域を対象としている。DNA タイピングの普及により精度は向上したが、検査特性・解析領域の違いによる型判定結果の差異、コンタミネーション防止や採血条件 (EDTA 推奨、ヘパリン避ける) など現場での技術管理が不可欠である。

6. 抗 HLA 抗体の検出と臨床的意義

抗 HLA 抗体は従来の補体依存性細胞傷害試験から、現在は高感度な Luminex® を用いた蛍光ビーズ法やフローサイトメトリー法による検出が主流である。高感度法の導入により微量抗体の検出が可能となった。一方、これら高感度法検出抗体の臨床的意義は完全には解明されていない。抗 HLA 抗体は輸血分野では血小板輸血不応症 (PTR : platelet transfusion refractoriness), 臓器移植分野では移植片拒絶反応 (GVHD : graft versus host disease) リスクの増加、輸血関連急性肺障害 (TRALI : transfusion-related acute lung injury) 等の重篤副作用に関与することが知られる。

7. 血小板輸血と抗 HLA 抗体

血小板輸血の臨床において、免疫性および非免疫性要因が輸血効果低下の原因となる。免疫性要因の主たるものは抗 HLA 抗体であり、次いで抗 HPA (human platelet antigen) 抗体が挙げられる。臨床的には正確な効果判定 (補正血小板増加数 (CCI : corrected count increment) など) と免疫学的要因の特定が重要となる。HLA 適合血小板の選択は HLA 適合血小板の使用ガイドに基づくが、現場では早期発見と多角的評価が求められる。抗 HPA 抗体は、新生児血小板減少症等にも関与することがしられているが、日本と欧米で HPA 抗原や抗体検出頻度に違いがある。

8. 造血幹細胞移植における HLA 適合性の意義

造血幹細胞移植には自家移植と同種移植が存在し、同種移植では骨髄・末梢血・臍帯血の 3 つのソースが用いられる。臍帯血移植では HLA 不一致の許容度が高い傾向を示すが、いずれも HLA 適合性評価と抗 HLA 抗体検査は移植成績を左右する要素となる。細胞採取・保管・移植ソースの選定には HLA タイピングと抗 HLA 抗体解析の十分な検討が必要である。

9. まとめ

HLA の基礎的知識は、組織適合性に携わる研究者、技術者や医療者にとって重要である。その多型性・遺伝的背景・検査法の特性および臨床応用例を体系的に習熟することで、研究、HLA 関連検査や臨床応用に役立つことがある。組織適合性の学びには、基礎知識が極めて重要となり、その基礎作りが大切である。本講義が、組織適合性に携わる方への支援となれば幸いである。

令和7年度初心者講習会レポート —ワークショップ1 (HLA タイピング検査)— 「基礎から学ぶ HLA タイピング～日頃の疑問はディスカッションで～」

内田みゆき¹⁾・高山 智美²⁾・祖父江晃基³⁾・石本 倫子⁴⁾・杉本 達哉⁵⁾・大橋 順⁶⁾・木村 彰方⁷⁾

講師

¹⁾ 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
²⁾ 大阪急性期・総合医療センター
³⁾ 東邦大学医療センター大森病院
⁴⁾ 高知医療センター

アドバイザー

⁵⁾ 東海大学医学部付属八王子病院
⁶⁾ 東京大学
⁷⁾ 東京科学大学

1. はじめに

今年度の WS1 では、HLA タイピングの主流である蛍光ビーズ試薬を用いた rSSO 法を中心に講習を行った。内容は、組織適合性検査の業務歴 4 年未満の初心者向けであることから、HLA タイピングの基礎からその原理および方法に至るまでを取り上げた。HLA タイピング業務において、異常や矛盾に気づくことは、正確な判定と信頼性の高い検査結果を導くうえで不可欠である。今回の WS1 では、「何かおかしい」と気づくことの重要性をテーマに実施した。本企画では、HLA 分子の基礎的理解から、実際の判定で気をつけることを講義内容とした。

2. 企画内容と講義概要

(1) HLA タイピングの基礎 (HLA 分子の構造、遺伝子様式、頻度など)

「HLA タイピングの基礎」というテーマのもと、HLA 分子の構造、HLA の遺伝子、ハプロタイプ、アレル頻度について説明した。HLA 分子の構造については、遺伝子構造との関係性を交えて説明したが、特にクラス

II の DR 遺伝子群における α 鎖と β 鎖の会合についての詳細な解説は、初心者にとって理解を深めるために必要と考えて行った。

ハプロタイプやアレル頻度については、詳細な説明のみならず、実際の判定時にどのように役立てるかを交えての説明であり、初心者には役立つ情報として共有した。本講習会のテーマでもある「何かおかしい」と気づくために、必要な考え方と言える。

(2) HLA DNA タイピングの原理と方法 (rSSO 法 : reverse sequence specific oligonucleotide)

PCR-rSSO 法の原理および方法について詳細に説明した。HLA 遺伝子の多型領域と、rSSO 法で検査が可能な領域との関係性に加え、プローブの設定位置についても解説した。これらの説明により、rSSO 法におけるアンビギュイティへの理解を深めることを目的とした。

また、rSSO 法の各検査ステップの理解を促すため、手順ごとの詳細を示しながら説明を行った。さらに、次のグループワークへつなげる目的で、陰性コントロール検体の重要性についても取り上げた。

最後に、タイピング結果に影響を及ぼす要因として、

検体採取, ゲノム DNA 抽出, PCR 増幅, ハイブリダイゼーション, 測定, 解析・報告の各工程を挙げ, それぞれの段階で注意すべき点を具体的に示した。技術的側面のみならず, 正しい知識を持つことが「何かおかしい」という気づきにつながることを強調し, 講義を締めくくった。

(3) グループディスカッション

グループワークに先立ち, 講師陣による「HLA 検査における失敗談」を紹介した。これは, 「失敗は隠すものではなく, 次に続く人たちのために共有すべきである」という考えに基づいて企画したものである。

グループワークでは, *false* 反応(偽陽性および偽陰性)をテーマとした2つの課題を提示し, 参加者と共に考える形式を採用した。問題1は手技による偽陰性, 問題2は試薬に起因する偽陽性を想定しており, いずれの場合も「何かおかしい」と気づくことと、再検査を行うことの重要性を強調した。

問題1では, 陰性コントロール検体と同時測定検体の比較からコントラミネーションを疑い, 再検査を実施する判断につなげることを目的とした。問題2では, 判定自体は可能であるものの, ビーズの反応性から偽陽性が疑われる事例を提示し, カットオフ値の変更が必要かどうかを検討してもらった。変更後は低頻度アレルとなるケースであり, 頻度情報やハプロタイプの観点からも考察を行ったが, 変更の有無によって判定を明確にすることは困難であり, 最終的には他の検査方法による確認が必要であるとした。

rSSO 法では, わずか1つのビーズ反応の違いによってアレル判定が異なる場合がある。一方で, 近年では NGS 法など, 塩基配列を決定できる手法によって, より詳細な HLA 解析結果を得ることが可能となっている。rSSO 法で解決できない事例を想定し, 必要に応じて他の検査法による確認体制を整備しておくことの重要性を説明した。また, 得られた遺伝子情報をアミノ酸配列に変換する習慣を身につけてほしいという点も強調した。

さらに, 事前質問として寄せられた「カットオフ値の変更方法」に関するディスカッションも行った。これは本学会の QCWS などでも毎年議論されるテーマであり, 試薬の特性や患者検体などではカットオフ値変更が必要となる場合もあるが, 基本的にはカットオフ値を変更しないことが推奨されている。変更の根拠となる理由を考えることや変更を行った場合にどのような結果の変化が生じるのかを理解しておくことは重要であると説明した。

3. まとめ

今回, 講師として参加する貴重な機会をいただけたことを励みに取り組んだ。HLA タイピングの技術は日々進化を続けているが, 簡便な方法である rSSO 法に代わる手法が今すぐに開発されることはない感じている。今回の講習では, HLA の基礎知識とあわせて SSO 法の特性を整理し, 今後の検査業務の中で少しでも役立つ機会があれば幸いに思う。今回ご参加いただいた皆さんと, 数年後には同じ講師として初心者講習会を支える機会が訪れる 것을, 心から楽しみにしている。

令和7年度初心者講習会レポート —ワークショップ2（抗体検査）— 抗HLA抗体検査入門「基礎から結果解釈まで」

前島理恵子¹⁾・栗田 絵美²⁾・伊藤 誠³⁾・黒田ゆかり⁴⁾・高 陽淑⁵⁾・成瀬 妙子⁶⁾

講師

¹⁾ 帝京大学医学部附属病院

²⁾ 広島大学病院

³⁾ 北海道大学病院

⁴⁾ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

アドバイザー

⁵⁾ 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

⁶⁾ 長崎大学熱帯医学研究所

1. ワークショップ2の概要

初心者講習会のワークショップは、組織適合性検査の業務歴4年未満の方を対象に行っており、ワークショップ2では、抗HLA抗体検査の基礎として、エピトープの考え方や検査の操作法、結果の解釈について理解できることを目的に行った。また、他施設との交流も目的としているため講師やアドバイザーだけでなく、参加施設間での交流をもてるようグループディスカッションを取り入れた。参加者にはグループディスカッションで利用できるよう、エピトープ解析やミスマッチアレルの検出に使用できるツールの使用法を記載した資料を事前に配布した。

2. 講義内容

1) 抗HLA抗体検査の基礎

HLAは、複数の抗原で共通のアミノ酸を持つことから、抗HLA抗体は共通のアミノ酸を持つ複数のHLA抗原と反応することを赤血球抗体と比較しながら説明した。検査方法は、多数の施設で行われるLuminex[®]を用いた蛍光ビーズ法について操作法や注意点について説明した。クロスマッチは、フィジカルクロスマッチとバー

チャルクロスマッチについて説明し、バーチャルクロスマッチではエピトープ解析やミスマッチアレルの確認が必要となることを話した。

2) クロスマッチとエピトープ解析

フィジカルクロスマッチの原理と判定法について検査法別に示し、検査法により結果が異なる場合の解釈やクロスマッチの結果に影響を与える因子などについて説明した。フィジカルクロスマッチとバーチャルクロスマッチが不一致となる要因を提示し、ドナーのアレルが稀な場合やシェアエピトープ現象はエピトープ解析により解消できる可能性があることを説明した。実践編として、エピトープ解析とエプレットマッチングによるエピトープの特定方法について説明した。

3) グループディスカッション

事前に準備した4症例について、グループごとに考えてもらった。1グループ3-4人の4グループに分かれてもらい、講師が1人づつ付いて考え方や回答が出せるよう導いた。1グループごとに発表する症例を決めて、各々のグループが1症例ずつ回答する形式で話し合ってもらった。参加者の発表後、講師がスライドを用いて解説を行った。内容は、患者とドナーのタイピング結果と

患者の抗 HLA 抗体検査結果よりバーチャルクロスマッチを行ってもらい、ドナー特異的抗体 (DSA ; Donor Specific Antibody) の有無やフィジカルクロスマッチの結果との乖離について検討してもらうような症例や抗 HLA 抗体検査の結果、自己の抗原と同じアレルが反応するような症例について、話し合ってもらった。どの症例も実際に移植を行っている施設の経験例であり、参加者が実際に検査に携わったときにも結果の解釈に役立たれるような内容であった。

3.まとめ

開催後に行った参加者のアンケートより、時間が短い、進行が早い、などの意見が多くあがっていた。講習会の時間には限りがあり、講義内容は難しくならないように注意して準備したが、説明やスライドを送る速度を遅めにするなど、更に改善が必要であると感じた。グループディスカッションを行うことにより、講師だけでなく参加者同士でもコミュニケーションが取れたのではないかと思われる。今回、初心者講習会に参加された方々が講義内容を理解し、症例問題で得た知識を自施設の組織適合性検査に応用していただけることを期待したい。

2025 年度 認定 HLA 検査技術者 登録名簿 (敬称略)

認定番号	氏名	認定番号	氏名	認定番号	氏名
G25001	又吉 拓	G25002	佐久間 香枝	G25003	礪波 薫
G25004	嘉成 孝志	G25007	中島 一樹	G25008	鈴木 友菜
G25009	藤木 翔太	G25010	山本 希		

2025 年度 認定 HLA 検査技術者 更新登録名簿 (敬称略)

認定番号	氏名	認定番号	氏名	認定番号	氏名
G08010	齋藤 敬	G10001	原田 佐保	G10003	禿 蘭子
G10005	米山 美穂子	G15001	小林 悠梨	G15002	湯石 晃一
G15005	西村 加世	G15006	高山 智美	G15007	中村 仁美
G15008	長門 正貴	G15010	金本 人美	G19008	祖父江 晃基
G19016	小山 晓史	G19019	中野 学	G20002	高田 美穂
G20003	中川 智博	G20004	柏原 真由	G20007	蓮輪 亮介
G20009	龍 正樹	G20010	赤羽 由紀	G20011	内田 みゆき
G20016	万木 紀美子				

2025 年度 組織適合性検査登録施設 更新登録名簿 (敬称略)

認定番号	施設名
T-2001	東京女子医科大学病院 中央検査部 移植関連検査室
T-2002	帝京大学医学部附属病院

【投稿・執筆規定】 (2025年10月16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ぬ。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）。また、投稿者の都合により変更や差し替えを行う場合に発生した費用については、投稿者の負担とする。

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 Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

心移植における FlowPRA 法を用いた HLA 抗体検出の意義

山本 賢¹⁾, 佐藤 清¹⁾, 佐田 正晴²⁾, 永谷 憲歲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, μ l, %, °Cなど)を、数字はアラビア数字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ⑤ 遺伝子名(シンボル)はイタリックで表記する。例えば、HLA-DRB1(タンパク名として用いる場合はイタリックにしない)

4. 本文-2: 英語での投稿

・2 頁目に 250 words 以内の要旨、キーワード(5 語以内)を記載する。

・3 頁目より、「Introduction」、「Materials and Methods」、「Results」、「Discussion」、「Acknowledgements」、「Disclosures」、「References」、「Legend to Figures」の順に記載する。

- ① 地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ② 単位、数量は国際単位(cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, °Cなど)を、数字はアラビア数字を用いる。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），症例報告執筆書式

1. 執筆要項

6,000字（刷り上がり6頁程度）以内とする。ただし，図，表，写真は，1点につき概ね400字に該当するものとし，それぞれに表題を記載し，挿入箇所を本文に明記する。また，図説は本文の最後に記載する。本文は Microsoft Word で作成し，表は Microsoft Word もしくは Microsoft PowerPoint，図，写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は Email 添付で投稿レターを添えて編集広報委員会委員長に送付する（送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照）。

2. 第 1 頁目

表紙とし「短報」「症例報告」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属、連絡責任者の住所、氏名、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。タイトル、著者名、所属等の記載は「原著」の形式に従う。

3. 本文(日本語および英語での投稿)

- ・ 2 頁目に、英文要旨 (200 words 以内)、キーワード (3 語以内) を記載。
- ・ 3 頁目以降は、原著執筆書式 3. の 3 頁目以降に準じる。

IV. 総説、シリーズその他

日本語、英語のいずれも可とする。概ね 6,000～12,000 字 (刷り上がり 6～8 頁) 程度とし、利益相反事項の開示を含めて、上記の原著執筆書式に準じるが、本文構成の一部（「材料と方法」、「結果」、「考察」等）については、適宜変更することも可とする。

V. 原稿送付先

日本組織適合性学会 編集広報委員会
委員長 黒田 ゆかり
E-mail: mhc.edit.office@soubun.org

Instructions to Authors (updated on Oct.16, 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 high quality papers in the field of major histocompatibility complex (MHC) and immunogenetics. Manuscripts, from basic to clinical research relating to MHC or immunogenetics, are accepted with the understanding that they are original unpublished work and are not being submitted elsewhere. Manuscripts should be written in Japanese or English. First author and corresponding author must be members of JSHI, while it is preferable for the other co-authors also to be JSHI members.

Ethics: Clinical and basic studies using human subjects and specimens obtained from humans must adhere to the 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, authors will be responsible for the costs incurred for special processing (please specify at submission if special processing is required). Any costs arising from changes or replacements requested by authors will be the responsibility of the authors.

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 article**Summary

Articles are limited to 4,000 words. Each figure, table, and photograph must be included on separate manuscript pages and must include a title. The location of tables and figures in the manuscript must be clearly stated in the main text. The main text must be submitted as a Microsoft Word file, tables as a Microsoft Word, Excel, or PowerPoint files, and figures and photographs as PowerPoint files. All files must be electronically sent as attached files via email to the editor-in-chief at the editorial office. If the authors would like to submit large size files (over 100 MB), the large size files may be submitted via a high volume file transfer service. In that case, the authors must contact the editorial office (indicated on the last page of this instruction) before submission.

First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is an "Original article" and include titles, and the name and affiliation of each author. Include the address, name, telephone number, fax number, and email address of corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

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

Tetsuya Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

Main text

- The second page must contain an "Abstract" no more than 250 words in length, followed by key words (no more than five).
- Starting on the third page, the main text begins with the "Introduction" and is followed by the "Materials and Methods", "Results", "Discussion", "Acknowledgments", "Conflict of Interest", and "References" sections, in this order.

- Geographic, human, and scientific names are listed in their original languages. Use generic names for drugs with commercial names in parentheses.
- Indicate units and quantities using Arabic numbers followed by international units (cm, ml, g, kg, pg, l, %, °C, etc.).

References

References should include names of authors (last names first); title of article; title of journal (abbreviate according to the style of *Index Medicus*) or book; volume number; location and name of publishing company (book only); first page, year of publication. For references with more than three authors, list the first three, followed by "et al.". See the examples below:

Journal.

Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, et al.: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* 127: 233-238, 2005.

Book.

Katz DH: *Lymphocyte Differentiation, Recognition, and Regulation*. New York, Academic Press, 1997

Chapter in a book.

Tongio M, Abbal M, Bignon JD, et al. ASH#18 : HLA-DPB1.

Charron D (ed): *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication*. Paris, EDK, 1997

2. Short communications (including research and technical bulletins) and Case reports

Summary

Short communications are limited to 1,500 words. For other information, please see "Summary" section of "Original articles" described before.

First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is a "Short Communication" or "Case report" and include titles and the name and affiliation of each author.

Include the address, name, telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

Main text

- Short communications and case reports do not require an abstract.
- After the second page, follow the same guidelines for the third and subsequent pages of original articles as described.

3. Reviews, Series, and Others

As a general rule, reviews and series are written by invitation from the editorial board; however, submission by JSHI members is strongly encouraged. The editorial board determines the total number of pages, but in general a manuscript of no more than 3,000 words is preferable. As a general rule, reviews and series follow the format for original articles.

Editorial Office and Mailing Address

Manuscripts should be submitted to the Editor-in-Chief at the Editorial office:

Editor-in-Chief: Yukari Kuroda

Editorial office:

E-ma 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

新年あけましておめでとうございます。早いもので、気づけばまた新しい一年の始まりを迎えました。

年齢を重ねるにつれ、一年が過ぎ去る速さをいっそう実感するようになっております。近年は異常気象の影響もあり、夏から冬へと一気に季節が移ろい、秋らしさを味わえる期間が短くなってきたことも、その一因なのかもしれません。とはいえ、秋から冬にかけては、魚介類をはじめとした鍋料理など美味しい食べ物が目白押しで、食の楽しみが尽きることはありません。こうした味覚を楽しめるひとときは、日本に生まれて良かったと感じる瞬間でもあります。年々季節の移ろいを実感しにくくなつてしまいましたが、その分、季節ごとの味わいをゆっくりと堪能したいものです。

さて、本号では、シリーズ企画に加え、学会活動報告として初心者講習会レポート、認定制度試験問題に関する報告、さらに認定制度資格の新規取得者・更新者名簿を掲載いたしました。特にシリーズ企画では、エピトープや臓器移植に関する多彩な話題を取り上げており、初学者の方はもちろん、ベテランの皆さんにも楽しんでいただける読み応えのある内容となっております。また、初心者講習会レポートや認定制度試験問題に関する報告は、日頃の知識の維持や再確認、新たな知識の習得にもお役立ていただけるものと存じます。ぜひご一読いただき、今後の学びにお役立てください。

これから寒い日が続きますが、美味しいものを味わいながら心身ともに健やかにお過ごしください。本年もうぞよろしくお願ひいたします。

高橋大輔

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）を用いて行っています。

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