

日本組織適合性学会誌

第 33 巻第 2 号 2026 年 8 月 30 日発行

目 次

原著

縄文人の HLA 遺伝子配列は現代日本人に保存されているか	木村 遥花・岩内 陽子・細道 一善・田嶋 敦	57
--	------------------------	----

総説

組織適合性検査における日々の精度保証と業務マネジメントについて	金本 人美・橋口 裕樹	63
---------------------------------------	-------------	----

シリーズ

HLA エピトープについて (4) —吸着解離試験による HLA 抗血清のエプレットの解析—	内田みゆき・田中 秀則	72
生物統計学 (2) —科学の「証拠 (evidence)」の定量評価—	田中 紀子	81

2026 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 分子の役割編—	成瀬 妙子	93
組織適合性検査におけるビットフォールとトラブルシューティング	黒田ゆかり	101
造血幹細胞移植における HLA 適合性	諫田 淳也	113

掲載訂正に関するお知らせ		120
第 1 回日本組織適合性学会関東地方会学術集会抄録集		121
第 25 回日本組織適合性学会近畿地方会抄録集		127
第 9 回 東海北陸 HLA 研究会記録		141
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定		149
Instructions to Authors		156
編集後記		165

原 著

縄文人の HLA 遺伝子配列は現代日本人に保存されているか

木村 遥花¹⁾, 岩内 陽子¹⁾, 細道 一善^{1,2)}, 田嶋 敦²⁾¹⁾ 東京薬科大学 生命科学部/大学院生命科学研究科 ゲノム情報医科学研究室²⁾ 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野

縄文人由来の HLA 遺伝子が現代日本人にどの程度保持されているかを検証するため、北海道礼文島船泊遺跡出土の船泊 23 号（縄文時代後期）の HLA ハプロタイプと現代日本人の大規模コホートデータを比較した。志賀町コホートから、船泊 23 号と同一の 4 遺伝子のハプロタイプ (*A*24:02-C*03:03-B*15:01-DRB1*09:01*) のホモ接合体を選定し、ロングリードシーケンシングおよびサンガー法による詳細な解析を行った。縄文人データの再アラインメントおよび現代人検体の配列決定の結果、*HLA-A*, *-C*, *-B*, *-DRB1*, *-DRB4*, *-DQA1* および *-DQB1* の 7 遺伝子において、イントロンを含む遺伝子全長にわたり配列が 100% 一致することが確認された。本研究は、縄文人由来の HLA 遺伝子配列が約 3,550 ~ 3,960 年（校正放射性炭素年代; cal BP）にわたり変異なく継承されている可能性を示した。

キーワード：縄文人, HLA 遺伝子, 日本人集団, 塩基配列保存, 古代 DNA

はじめに

ヒト主要組織適合遺伝子複合体 (HLA) は、第 6 番染色体短腕 (6p21.3) の約 4Mb にわたる領域に位置し、免疫応答における自己と非自己の識別において中心的役割を担う抗原提示分子である。HLA 遺伝子はヒトゲノム中で最も高度な多型性を示す領域であり、主要な 11 遺伝子 (*HLA-A*, *-C*, *-B*, *-DRB1*, *-DRB3/4/5*, *-DQA1*, *-DQB1*, *-DPA1* および *-DPB1*) において、これまでに 42,000 を超えるアレルが報告されている^{1,2)}。これらの遺伝子群は抗原提示の多様性を規定することで、個体および集団の生存に直結する免疫学的基盤を形成している。日本列島における人類集団の形成過程については、在来の縄文人と弥生時代以降の渡来集団との混血を想定する「二重構造モデル」が支持されており、現代日本人が縄文人由来のゲノム成分を約 10-20% 継承していることが実証されている^{3,4)}。しかし、強い自然選択圧に晒される HLA 領

域において、数千年前の配列が現代日本人にどの程度、塩基配列レベルで不変のまま保存されているかについては、これまで直接的な検証が困難であった。Kanzawa-Kiriyama ら (2019) は、北海道礼文島の船泊遺跡から出土した縄文時代後期人骨（船泊 23 号）のゲノム解析により、HLA ハプロタイプ *A*24:02-C*03:03-B*15:01-DRB1*09:01* を同定した⁴⁾。本研究では、この公開データベース上の配列情報を参照し、現代日本人の大規模コホートデータと塩基配列レベルで直接比較検証することにより、縄文人由来の HLA 遺伝子配列の継承性を高解像度で明らかにすることを目的とした。

材料と方法

解析対象試料およびデータベース

縄文人 HLA の配列情報として、Kanzawa-Kiriyama ら (2019) により報告された船泊 23 号のゲノムデータを使

受付日：2026 年 2 月 9 日, 受理日：2026 年 5 月 18 日

代表者連絡先：細道 一善 〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1 東京薬科大学 生命科学部 生命医科学科 ゲノム情報医科学研究室

TEL: 042-676-7214 E-mail: khosomic@toyaku.ac.jp

用した。配列データは DDBJ Sequence Read Archive (アクセス番号: DRA008031) より取得した (<https://ddbj.nig.ac.jp/resource/sra-submission/DRA008031>)。現代人の比較対象には、金沢大学が能登地域 (志賀町等) を対象に実施している「志賀町コホート研究」の参加者 1,320 名のゲノム DNA を使用した。本コホートは、日本人の標準的な遺伝的背景を代表する集団として解析に供した。

キャプチャー法を用いた HLA タイピング解析

現代人コホート (1,320 名) の HLA タイピングは、プローブを用いたキャプチャー法により実施した。標的領域は、主要な 11 HLA 遺伝子 (*HLA-A*, *-C*, *-B*, *-DRB1*, *-DRB3/4/5*, *-DQA1*, *-DQB1*, *-DPA1* および *-DPB1*) の全長を含む約 75.8 kb の領域である (図 1)。ライブラリ調製には KAPA HyperPlus Kit (Roche 社) を用い、規定の条件にて断片化、末端修復および A テーリングを実施した。アダプター付加には KAPA Universal Adapter を用いた。ハイブリダイゼーションには xGen Hybridization and Wash Kit および xGen Custom Hyb Panel (IDT 社) を使用し、標的領域を特異的に濃縮した。シーケンスは MiSeq (Illumina 社) にて行い、得られたリードは TypeStream Visual Version 3.1.0.58 および IPD-IMGT/HLA Database (Release 3.54, 2023-07) を用いてタイピング解析を行った。⁵⁾ バリエント検出にあたっては、BWA を用いて参照配列へアライメントし、SAMtools

による処理を経て、GATK4 によるバリエントコールを実施した⁶⁻⁸⁾。

ロングリード全ゲノムシーケンスによる詳細解析

選定された現代人個体については、Ligation sequencing DNA V14 キット (Oxford Nanopore Technologies 社) および PromethION 2 Solo (Oxford Nanopore Technologies 社) を用いたロングリード全ゲノムシーケンス (WGS) を追加実施した。得られたロングリードデータは NGSengine Version 4.1.0 (GenDx 社) および IPD-IMGT/HLA Database (Release 3.62, 2025-10) を用いて HLA タイピングの再解析を行った。バリエントの検出には、minimap2 で参照配列へのアライメントを行い⁹⁾、SAMtools で BAM ファイル処理後、GATK4 によりバリエントコールを実施した。

配列の比較および検証

縄文人と現代人の配列比較には、Integrative Genomics Viewer (IGV) による可視化解析を行った。初期解析において両者の配列に差異が認められた箇所については、以下の検証を実施した。縄文人 (船泊 23 号) データについては、古代 DNA 特有の短断片化に伴うミスアライメントを考慮し、該当 HLA アレル配列への再アライメントを実施した。現代人データについては、再アライメントに加え、当該領域を PCR 増幅し、サンガー法 (ダイレクトシーケンス) による実証を行うことで、塩

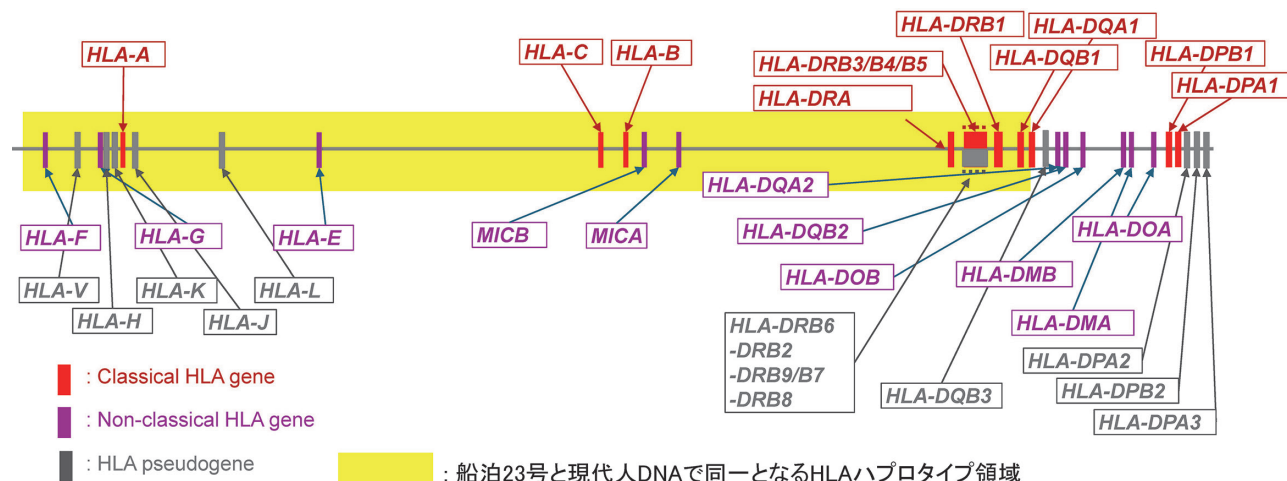


図 1 HLA 領域の構造と船泊 23 号および現代日本人に共通するハプロタイプ領域

ヒト第 6 染色体短腕上に位置する HLA 領域の遺伝子地図を示す。古典的 HLA 遺伝子、非古典的 HLA 遺伝子および HLA 偽遺伝子の位置を示した。船泊 23 号と現代日本人で同一であることが確認されたハプロタイプ領域を黄色ハイライトで示した。

基配列の正確性を確定させた。

結果

現代日本人における同一ハプロタイプの同定

志賀町コホート 1,320 名のタイピング結果から、船舶 23 号と同一の 4 遺伝子のハプロタイプ構成 (*A*24:02-C*03:03-B*15:01-DRB1*09:01*) を保持する個体は 3 名同定された。このうち 1 名が当該ハプロタイプをホモ接合で保持しており (集団内頻度: 0.11 %), この現代人 1 名を詳細な配列比較の対象とした。

詳細なハプロタイプ構成の比較

船舶 23 号 (縄文人) の HLA タイピングの結果, *HLA-DPB1* (02:01:02/03:01:01) を除き, 解析した全ての HLA 遺伝子においてホモ接合であることが同定された。具体的には, *A*24:02:01*, *C*03:03:01*, *B*15:01:01*, *DRB1*09:01:02*, *DRB4*01:03:02*, *DQA1*03:02:01*, *DQB1*03:03:02*, *DPA1*01:03:01*, *DPB1*02:01:02* / *DPB1*03:01:01* という詳細な構成が明らかとなった (表 1)。比較対象の現代人ホモ接合体は, *HLA-A*, *-C*, *-B*, *-DRB1*, *-DRB4*, *-DQA1* および *-DQB1* の 7 遺伝子において船舶 23 号と完全に同一のアレル構成を示したが, *HLA-DPA1* (*DPA1*02:02:02* / *DPA1*02:02:02*) および *-DPB1* (*DPB1*05:01:01* / *DPB1*05:01:01*) については縄文人と異なるタイプを有していた。志賀町コホート内においては, 解析した 9 遺伝子全てが一致する個体は見出されなかった。

塩基配列レベルでの同一性の確認

共通する 7 遺伝子のアレル配列 (*A*24:02:01*, *C*03:03:01*, *B*15:01:01*, *DRB1*09:01:02*, *DRB4*01:03:02*, *DQA1*03:02:01*, *DQB1*03:03:02*) について, イントロンおよび非翻訳領域を含む遺伝子全長にわたる配列比較を行った。再アライメントおよび現代人におけるサンガー法による検証の結果, これら 7 遺伝子における現代人と縄文人の塩基配列は, 全領域において 100 % の同一性を持って保存されていることが実証された (図 2)。

考察

本研究により, 約 3,550~3,960 年前の縄文人が保持していた HLA 遺伝子配列と一致する塩基配列が現代日本人において観察された。この結果は, 免疫応答という生存に直結する機能領域において, 縄文人由来の遺伝的要素が数千年の歴史を経てもなお, 不変のまま継承されてきた可能性を示唆している。HLA 遺伝子群の高い多型性は, 突然変異率の上昇ではなく, 主にバランス選択 (超優性選択) により維持されてきたことが知られている¹⁰⁾。また, ヒトのゲノムワイドな *de novo* 点突然変異率は約 1.20×10^{-8} / 塩基 / 世代と推定されており¹¹⁾, 仮に世代時間を 30 年^{4,12)}, 解析対象の 7 遺伝子領域 (イントロン含む計約 75.8 kb) では, 約 117 世代 (約 3,500 年) にわたり変異が生じない確率は約 90 % と算出される。したがって, 本研究で観察された縄文人と現代人の配列一致は, 分子進化学的に想定される範囲内の事象である。本ハプロタイプに含まれる *DRB1*09:01* および *DQB1*03:03* は, 結核感受性との関連が報告されてい

表 1 船舶 23 号と現代日本人の HLA タイピング結果

遺伝子	船舶 23 号	現代人
<i>HLA-A</i>	<i>A*24:02:01</i> / <i>A*24:02:01</i>	<i>A*24:02:01</i> / <i>A*24:02:01</i>
<i>HLA-B</i>	<i>B*15:01:01</i> / <i>B*15:01:01</i>	<i>B*15:01:01</i> / <i>B*15:01:01</i>
<i>HLA-C</i>	<i>C*03:03:01</i> / <i>C*03:03:01</i>	<i>C*03:03:01</i> / <i>C*03:03:01</i>
<i>HLA-DRB1</i>	<i>DRB1*09:01:02</i> / <i>DRB1*09:01:02</i>	<i>DRB1*09:01:02</i> / <i>DRB1*09:01:02</i>
<i>HLA-DRB4</i>	<i>DRB4*01:03:02</i> / <i>DRB4*01:03:02</i>	<i>DRB4*01:03:02</i> / <i>DRB4*01:03:02</i>
<i>HLA-DQA1</i>	<i>DQA1*03:02:01</i> / <i>DQA1*03:02:01</i>	<i>DQA1*03:02:01</i> / <i>DQA1*03:02:01</i>
<i>HLA-DQB1</i>	<i>DQB1*03:03:02</i> / <i>DQB1*03:03:02</i>	<i>DQB1*03:03:02</i> / <i>DQB1*03:03:02</i>
<i>HLA-DPA1</i>	<i>DPA1*01:03:01</i> / <i>DPA1*01:03:01</i>	<i>DPA1*02:02:02</i> / <i>DPA1*02:02:02</i>
<i>HLA-DPB1</i>	<i>DPB1*02:01:02</i> / <i>DPB1*03:01:01</i>	<i>DPB1*05:01:01</i> / <i>DPB1*05:01:01</i>

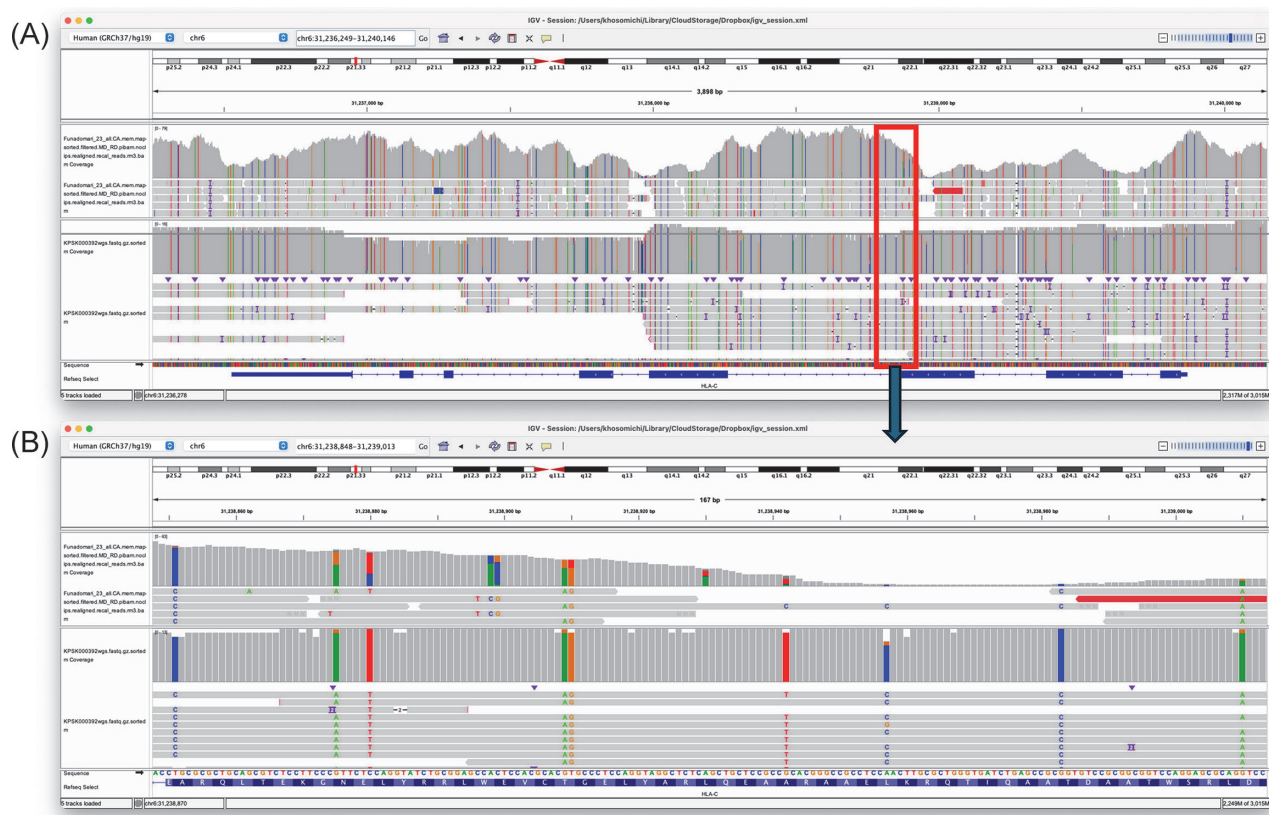


図2 HLA 遺伝子領域のアライメント比較

代表例として HLA-C を示す。IGV を用いて可視化したアライメント図で、(A) は遺伝子全長、(B) はエクソン 3 領域の拡大図である。古代 DNA 特有の断片化に起因するミスアライメントが観察されるが、縄文人データについては HLA リファレンス配列への再アライメントを実施し、現代人検体についてはサンガー法による配列決定を行い、配列が一致することを確認した。同様の解析により、7 遺伝子すべてにおいて遺伝子全長にわたり完全に同一の配列であることが確認された。

る¹³⁾。考古学的知見によれば縄文時代に結核の痕跡は認められず、本疾患は弥生時代以降に流入したとされる¹⁴⁾。本研究において、船泊 23 号と同一の 4 遺伝子における HLA ハプロタイプが現代日本人集団において 0.11% と極めて低頻度であった事実は、弥生時代以降の日本列島における結核の蔓延が、本ハプロタイプに対して負の選択圧として働いた可能性を示唆している。一方で、配列が不変のまま保存されている事実は、本配列が結核以外の要因に対しては中立であったか、あるいは他の病原体に対する適応的意義（バランス選択）を有していた可能性を示唆している。また、本ハプロタイプの頻度には顕著な地域差が認められる。Hashimoto ら（2020）による解析では、沖縄県における *C*03:03* の高頻度分布と *DRB1*09:01* の国内最下位の頻度順位が示されており¹⁵⁾、地域ごとの選択圧や縄文人成分の寄与率の違いを反映していると考えられる。一方、ハプロタイプ頻度の

地域差をもたらす要因としては、選択圧の差異に加え、当該ハプロタイプ頻度の異なる先祖集団の移動や、複数の先祖集団間の混血による均質化の過程も考慮する必要がある。よく知られた例として、ヨーロッパにおける代表的な HLA ハプロタイプ *A1-B8-DR3* の東から西への頻度勾配は、このハプロタイプを高頻度に保有する先祖集団の移動の痕跡と解釈されている¹⁶⁾。日本列島においても、縄文系・弥生系集団の混血比率の地域的不均一性が HLA ハプロタイプ頻度の地域差に寄与している可能性がある¹⁷⁾。

本研究で確立した高解像度の検証手法は、今後の免疫遺伝学的研究において広範な展望を拓くものである。今後は解析対象を弥生、古墳、中世といった各時代へと拡大し、特定の感染症流行がいかなる選択圧をかけたのかを時系列的に追跡することが不可欠である。さらに、地域特有の病原体環境による選択圧の差異を詳細に検討す

ることで、日本列島における適応進化の歴史がより鮮明になるであろう。また、縄文人内部での HLA 多様性を各地の遺跡試料から解明することは、縄文時代の集団構造や婚姻動態を知る上でも重要な鍵となる。解析技術の面では、最新のナノポアシーケンスを用いたロングリード解析が、現代人試料における精緻なフェージングを可能にし、断片化した古代 DNA データを正確に再構築するための信頼性の高いリファレンス構築に寄与する。本研究で実証した 100% の配列一致という知見を基盤とし、さらに広範なゲノム領域の保存性と多様性を明らかにすることが、日本人の HLA 研究における今後の重要なマイルストーンになると期待される。

謝辞

本研究を行うにあたり、国立科学博物館 神澤秀明先生、篠田謙一先生、山梨大学大学院 安達登先生、日本赤十字社中央血液研究所 橋本志歩先生をはじめ、多くの方々の協力をいただいた。深く感謝する。

利益相反事項の開示

利益相反：申告すべき事項なし

引用文献

- 1) Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54(1): 15-39, 2009.
- 2) Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, et al. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res* 48(D1): D829-D834, 2020. (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>)
- 3) Jinam TA, Nishida N, Hirai M, et al. The history of human populations in the Japanese Archipelago inferred from genome-wide SNP data with a special reference to the Ainu and the Ryukyuan populations. *J Hum Genet* 57(12): 787-795, 2012.
- 4) Kanzawa-Kiriyama H, Jinam TA, Kawai Y, et al. Late Jomon male and female genome sequences from the Funadomari site in Hokkaido, Japan. *Anthropol Sci* 127(2): 83-108, 2019.
- 5) Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, et al. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet* 51(3): 470-480, 2019.
- 6) Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25(14): 1754-1760, 2009.
- 7) Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The sequence alignment/map format and samtools. *Bioinformatics* 25(16): 2078-2079, 2009.
- 8) McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The genome analysis toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 20(9): 1297-1303, 2010.
- 9) Li H. Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences. *Bioinformatics* 34(18): 3094-3100, 2018.
- 10) Hughes AL, Nei M. Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection. *Nature* 335(6186): 167-170, 1988.
- 11) Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488(7412): 471-475, 2012.
- 12) Sato T, Kubo D, Hirasawa Y, et al. Genome of an early Okhotsk individual reveals ancient admixture between Jomon and Kamchatka lineages. *Sci Rep* 15: 37520, 2025.
- 13) Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, et al. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1*09:01 associated with modern strain tuberculosis. *HLA* 90(3): 149-156, 2017.
- 14) Suzuki T, Inoue T. Earliest evidence of spinal tuberculosis from the neolithic Yayoi period in Japan. *Int J Osteoarchaeol* 17(4): 392-402, 2007.
- 15) Hashimoto S, Nakajima F, Imanishi T, et al. Implications of HLA diversity among regions for bone marrow donor searches in Japan. *HLA* 96(3): 263-274, 2020.
- 16) Fernandez Vina MA, Hollenbach JA, Lyke KE, et al. Tracking human migrations by the analysis of the distribution of HLA alleles, lineages and haplotypes in closed and open populations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1590): 820-829, 2012.
- 17) Japanese Archipelago Human Population Genetics Consortium. Distribution of HLA haplotypes across Japanese Archipelago: similarity, difference and admixture. *J Hum Genet* 60(11): 683-690, 2015.

略語一覧

BWA : Burrows-Wheeler aligner
 DDBJ : DNA data bank of Japan
 DNA : Deoxyribonucleic acid
 GATK : Genome analysis toolkit
 HLA : Human leukocyte antigen
 IGV : Integrative genomics viewer
 MHC : Major histocompatibility complex
 PCR : Polymerase chain reaction
 WGS : Whole genome sequencing

Preservation of Jomon-derived HLA gene sequences in modern Japanese

Haruka Kimura¹⁾, Yoko Iwauchi¹⁾, Kazuyoshi Hosomichi^{1,2)}, Atsushi Tajima²⁾

¹⁾ Laboratory of Computational Genomics, School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

²⁾ Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences ,
Kanazawa University

To investigate the preservation of Jomon-derived HLA alleles in modern Japanese, we compared the HLA gene sequences of Funadomari 23 (late Jomon period) with a large-scale modern Japanese cohort. HLA typing was performed on 1,320 individuals from the Shika-machi cohort using capture-based next-generation sequencing targeting 11 major HLA loci. We screened for the 4-locus haplotype (*A*24:02-C*03:03-B*15:01-DRB1*09:01*) identified in Funadomari 23. Among the cohort, three individuals carried the identical 4-locus haplotype. For one identified homozygote, detailed sequence analysis was conducted using long-read sequencing and Sanger sequencing. After re-alignment of Jomon DNA data and experimental validation of the modern individual, it was revealed that the sequences of seven HLA loci (*HLA-A*, *-C*, *-B*, *-DRB1*, *-DRB4*, *-DQA1* and *-DQB1*) were 100% identical between the Jomon individual and the modern Japanese individual across the entire gene length, including introns. This study suggests that Jomon-derived HLA gene sequences may have been preserved without change at the nucleotide level for approximately 3,550–3,960 years (cal BP), providing critical insights into the genetic continuity and evolutionary history of the immune system in the Japanese population.

Key Words: Jomon people, HLA genes, modern Japanese, sequence identity, ancient DNA

総 説

組織適合性検査における日々の精度保証と業務マネジメントについて

金本人美¹⁾・橋口裕樹¹⁾

¹⁾ 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

2019年4月より、「働き方改革関連法」が施行されたが、医療現場においては依然として最適解が見出せず、模索中の施設が多い。「物」、「人」、「働」における問題は尽きることなく、当移植センターにおいては、計画的な機器整備、組織適合性検査に特化したシステムの開発・導入を行うと共に、現場のニーズに即した柔軟な働き方を取り入れることで業務の効率化を実現した。本稿では、これら一連の取り組みを通じて、ワーク・ライフ・バランスの実践について報告する。

キーワード：組織適合性検査、精度管理、業務マネジメント

1. はじめに

2019年4月1日より、「働き方改革を推進するための関係法律」(以下、働き方改革関連法)が順次施行された。「働き方改革」とは、『働く方々が、個々の事情に応じた多様で柔軟な働き方を、自分で「選択」できるようにするため』の改革であり、その中で「働き過ぎ」を防ぎながら、「ワーク・ライフ・バランス」と「多様で柔軟な働き方」を目的としている¹⁾。医療業界の働き方改革は、現在も多く医療機関で模索しながら取り組みがなされているところであるが、必ずしも最適解が見出せているとは言い難い。多くの組織(管理者)は「働き過ぎ」の言葉に過度に反応し、極端な定時勤務を強いることに加え、診療報酬改定による病院経営の苦境が重なり、人件費抑制に目が向いていく。とはいえ、医療に携わる現場として、定時業務を遂行することに限界があることも周知の事実である。イレギュラーで緊急性のある業務対応の是非を現場に負わせるのではなく、組織として柔軟な体制を提案することが重要である。

当移植センターは、働き方改革の施行に併せて分課分掌し、新しい組織として設立した。これは、組織を集約化し人員を育成するトレンドに逆行する動きであり、そ

の是非はあろうが、既存に捉われず現場に応じた多様で柔軟な働き方を導入し、効率化に繋げることに成功した。これが全ての施設の最適解ではないが、ひとつの方向性として参考になれば幸いである。

2. 施設内の分課分掌と業務改革

当院における組織適合性検査に関わる部署は、昭和56年の福岡赤十字病院地方腎移植センター開設時に、移植免疫部門として整備されたことに始まる。その後、平成2年に検査部内に業務移管し、平成27年には輸血細胞治療部を新設し業務を移管した。そして、平成30年には臓器・造血幹細胞移植検査に特化した移植センターが設立された。業務内容は、院内検査の生体腎移植の組織適合性検査と造血幹細胞移植の他に、全国の大学病院をはじめとする多くの移植施設と提携し、研究や検査受託を行っている。また、平成12年より公益社団法人日本臓器移植ネットワーク特定移植検査センターとして、さらに、令和6年に小児の脳死ドナーを取り扱う小児特定移植センターとして、西日本地区の脳死・心停止臓器提供ドナー検査を24時間365日の対応で臓器移植医療に携わっている。移植センターの組織体制は、セン

受付日：2026年2月9日、受理日：2026年5月20日

代表者連絡先：金本人美 〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠3丁目1番1号 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課
TEL: 092-521-1211 内線 8349 FAX: 092-534-5605 E-mail: hikanamoto@gmail.com

ター長1名（外科部長）、副センター長3名（腎臓内科部長、血液腫瘍内科部長、事務部長）の管理部門と、現場に携わる臨床検査技師の2名で構成されている。移植センターとして8年目を迎えた2024年度の組織適合性検査実績と内訳を示す（表1）。新たに移植センターを立ち上げるにあたり、旧部署（検査部、輸血細胞治療部）と移植センターが担当する業務範囲や責任担当を決め、病院組織図に記載し明文化した。事務部門をセンター人員として構成したことで、現場の状況に応じた労働申請が可能となった。具体的には、働き方改革関連法で導入される時間外労働の上限規制（月45時間、年360時間）の解釈や、臨時的な特別な事情（月100時間未満、年720時間）の特別条項について運用提案がなされ、現場の状況に応じた働き方の選択と労働申請をおこなった。（時間外・休日労働に関する協定届、36協定届）²⁾。また、実際に検査に従事する技師の検査内容を、定時業務（予定化された生体移植、幹細胞移植、研究、受託）と、不定期で緊急性の高い（時間外労働になる可能性が高い）脳死・心停止臓器移植に大別し、事務部門と共有することとした。方法として、院内スマートフォンに導入されているアプリ（LINE WORKS）を使い検査進捗を共有することで、事務部門は現場をリアルタイムに把握できるようになった。これは、事後に時間外労働申請を受理するだけでは内容を把握できないとの声を受け導入したものであり、現場と労務管理間での業務に対して認識のずれを解消できることから、双方にとって有用なツールとなっている。

3. 業務マネジメント

生成 AI は、昨今の進化により臨床検査の現場に従事する我々にとっても活用可能なツールとなりつつある。“業務マネジメント”のキーワードを生成 AI に問うと A. 戦略的計画立案、B. リソース管理、C. パフォーマンス評価の3つを提案された。これらを我々の組織適合性検査のどれに当てはまるかを考察してみた（図1）。

A. 戦略的計画立案

当院においての戦略的計画立案は、短・中期目標値を設定することであり、目標値を可視化及び共有化することで、月間目標の進捗を検査現場は勿論のこと病院幹部も把握する。そのツールとして、病院全部署に重要業績評価指標（KPI：Key performance indicator）を導入し、共有クラウドに毎月アップロードすることで、月業績は数値化され細やかな業務修正に繋げている。また、目標設定・報告や評定賃金制度の導入が新たな業務負担にならないように、適宜見直しが行われ利便性が向上している。

B. 1 リソース管理（人件費）

リソース管理のリソース（resource）は、「資源」、「財源」、「供給源」を意味し、企業が経営活動を行う上で必要な人材、資金、時間、物資、情報などがこれにあたる。人材不足は現場にとって深刻な問題であるが、雇用側の目線では少し異なってくる。一般的な臨床検査技師の雇用にかかる費用を算出すると、人事院勧告（2025年）による医療職俸給表（二）での医療職二・1級の月例給は約20万円～24万円とされており、「採用時コス

表1 主な組織適合性検査の実績と内訳（2024年度）

タイピング		抗体検査		クロスマッチ			
1,125 件		スクリーニング	1,080 件	生体臓器移植 571 組		脳死心停止臓器移植 50 組	
		特異性同定検査	566 件	CDC	519 件	CDC	2,587 件
				FCXM	545 件	FCXM	2,587 件
小計	1,125 件	小計	1,646 件	小計	1,064 件	小計	5,174 件
合計				9,009 件			

院内及び院外からの受託検査数。脳死、生体での臓器移植、造血幹細胞移植と多岐にわたる。

業務マネジメント

生成AIの提案を考察する

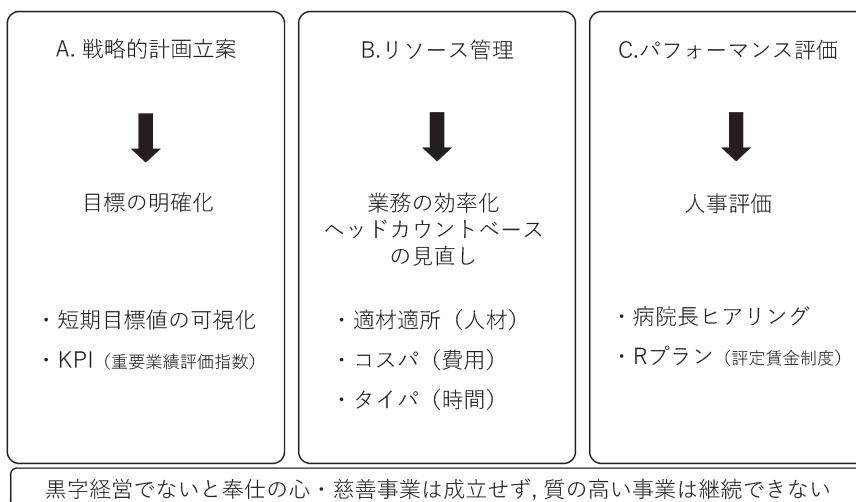


図1 業務マネジメント

当院における生成 AI を利用した業務マネジメント作成例。

ト」や「備品準備品」として70万～100万円（求人サイト掲載、人材紹介会社、制服、ロッカー、机、スマホ等）がかかる。その他、賞与、残業代、福利厚生費（通勤手当・住居手当・社員旅行積立等）、教育・研修費用、社会保険料（健康保険料・介護保険料・厚生年金保険料）、労働保険料（労災保険料・雇用保険料）、税金（子ども・子育て拠出金）など、雇用にはランニングコストとしてさらに基本給の1.5～2.0倍が発生する。そのため、新卒1名を雇用した場合、年間約600万円のコストが必要になると試算される。また、在籍年数とともに俸給は上昇し、40～50代においては1,000万を超える負担をすることになる。したがって、人件費を考えると安易な増員とならないことも納得できるのではないだろうか。

B. リソース管理（適材適所と人材育成）

すぐに増員できないとなると、現有人員で業務を見直す方向となり、効率化（もしくは業務縮小や削減）を模索していくことになる。効率化を図るために、他のセクションと兼務可能な人材の育成をおこなう施設も多いかと思う。一般的に、専任（兼務）はジェネラリスト教育であり、広い分野の知識やスキルを持った人材を育成し、一（いちのじ）型人材となる。この兼任育成は、増員せずに短期間で効率化を達成できるメリットはあるが、短期ゆえに経験不足が否めない。また、業務に関わ

る頻度の低さから責任感の希薄化や便利屋扱いとの不満が生じることもしばしばある。対して、業務を固定する専任はスペシャリストであり、時間は要するが特定分野について深い知識と経験を持った人材となる。これは別名I（アイ）型人材となり、専門分野での成果は期待できる反面、他との“協力”の意味を忘れがちになり、協調性が欠けてしまうことがある。また、長らく同じ環境下にいることで慣習からの脱却が困難となり、スペシャリストとしての高いプライドも弊害となることがある。専任と専従どちらも一長一短あり、最終的にどちらが良いとの答えはないが、当センターでは一（いちのじ）型とI（アイ）型が融合したT型人材が理想的であると現時点では考える。2～3年は兼務として業務の幅を知り、その後5～10年専従として育成し、適材適所を見極めたうえで専任か専従かを時間をかけて決定するものである（図2）。現状の把握として、人員（数）不足なのか、人材（質）不足なのかを見極め、“人員はいるが人材はいない”といった落とし穴に陥らないようにしなければならない³⁾。当移植センターでは、旧部署からの定員数を振り返ると、当初5名（兼務）体制でスタートしその後2名（専従）体制まで削減した。一見すると単なる専従化に見えるが、これまでの兼務で培われた広い視野や専従への適応性を考慮して人選を行い、あわせて最適人員

専任（兼務）と専従

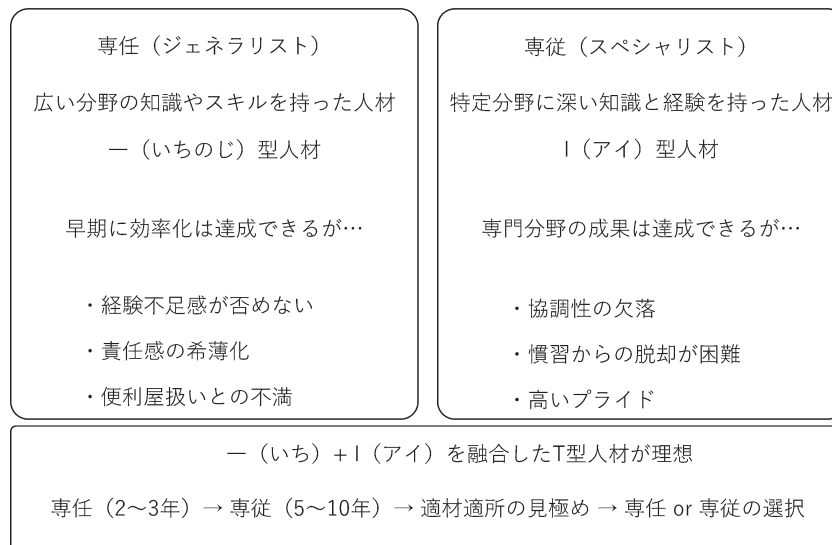


図2 専任と専従

専任と専従のメリット、デメリットを考慮した人材育成プラン例。

数を見直したことで、人件費削減に大きく寄与した。また、この最適人員数の算定と人員削減には、システム化が重要な役割を果たしている。業務全般を検査システム（株式会社KHJ サービス パッケージソフト“comcom A”）で管理し、検査結果は全てデジタルデータとして取り込むことで入力ミスを防止している。さらに、緊急時の報告コメント等の確認は、単独勤務の場合であっても病院から配布されているツール（LINE WORKS）を用いて、もう1名が遠隔承認を行う対応としている。（移植検査システムの詳細は、4.「精度保証」のC. データ分析に記載）

多くの管理者は、現行業務を維持するために、これまでの定員数を維持するよう調整（退職したら採用する）に傾斜するが、過去の仕事環境（仕事量と内容）から算出されたヘッドカウントベース（定員数）が最適でない場合もある。計画的な機器投資や人材教育に加え、システム化が進んでいる現状では、格段に効率化が向上している。過去の人海戦術や根性論時代の定員数を死守するのではなく、現時点での最適数を算出することはリソース管理の根底につながると考える。

C. パフォーマンス評価

パフォーマンス評価としては、施設長（院長）とのヒアリングの実施と評定賃金制度（R プラン）を導入して

いる。単なる目標到達度の報告の場でなく、病院収支への貢献度を数値化して報告することは、次年度の設備計画交渉の材料となる。従前より、医療は公共性と奉仕の精神といった側面もあるが、持続可能な社会インフラとして自立と公的な枠組みの中での運営が必要であり、少なくとも黒字経営でなければ質の高い事業は継続できないと考える。部署単体での収支を数値化するために、人件費、機器設備及び維持費、試薬・備品の消耗品を把握することは、後述する運営・管理ステップにも繋がる重要な点である。

4. 精度保証

検査を行う上で精度保証は必須であり、前項同様に生成AIに問うと、A. 標準化された手順、B. 定期的な監査と評価、C. データ分析の3つを提案された。これらが実際にどれに当てはまるかを考察してみた。

A. 標準化された手順

ほぼ全ての施設において標準手順書（マニュアル）は導入済みであると思うが、これらの更新作業、配布及び周知は意外に手間を費やす。これを効率化するために、全ての手順書について紙印刷を廃止し、デジタル媒体に変更した。その結果、最新情報をすぐに共有できることや印刷費、保管スペースの確保などが無くなったことで

コストの削減にもなり、業務最適化に繋がった。文章化し難い煩雑な作業行程や経験の浅い業務は動画撮影を行い、院内スマートフォンでの共有化をおこなうことで、経験スキルを補っている。

B. 定期的な監査と評価

これは、施設での内部精度管理実施と外部精度管理参加が該当する。内部精度管理は、測定系の再現性が保たれているかを評価するために、コントロール試料測定、機器メンテナンスや試薬ロット管理、検体保管管理を実施する。特に、測定機器は経年劣化に伴う故障と更新時期も含め保守契約等を選択することで、トータルコストを抑えることも可能な場合がある。組織適合性検査での外部精度管理としては、日本組織適合性学会によるQCWS (Quality control work shop) (HLA タイピング、抗 HLA 抗体、仮想クロスマッチ) と日本移植学会との協働事業である全血クロスマッチが、日本国内での外部精度管理に該当する。海外では、米国臨床病理医協会 (CAP : College of American pathologists), 欧州免疫遺伝学連盟 (EFI : European federation for immunogenetics) による精度管理事業があるが、高額な費用と日数を要する。2018 年に日本において抗 HLA 抗体検査が保険収載になった際に、日本移植学会は当該検査を実施する施設基準を設け、公表している⁴⁾。そこでは、日本組織適合性学会のプロトコルに基づいて検査を実施することに加え、年々追加される新たな情報に遅れない為に QCWS に参加することが推奨されている。また、QCWS への参加を証明するものとして、日本組織適合性学会が発行する「QC 評価表」と「参加証明書」を自施設のホームページなどにわかりやすく公表することになっており、保険算定する場合には、これらの条件を満たす必要がある。移植医療において、組織適合性検査は移植の可否、予後に関わる非常に重要な位置付けにあり、日々の検査精度が担保できていることが根底にあることを忘れてはならない。

C. データ分析

データ分析とは、得られた検査結果の解析、報告と検査データに関わる問題の共有化とその対策と考える。まず、検査結果の解析にあたり検査目的を明確にする必要がある。移植医療では、ドナーとレシピエントの複数の情報を統合し解析を行うため、情報量は膨大となる。さらに、提供される臓器や移植に用いる細胞によって、同

一検査項目であっても目的と重要性は異なる。例えば、臓器移植における HLA の適合度は、造血幹細胞移植と比較して、ミスマッチに対する許容範囲が広く、脳死下での心臓、肺移植においては、選定要件にさえ含まれていない。ただし、同じ臓器移植でも、肝臓では、HLA ホモ接合型のドナーから 1 ハプロタイプを共有する HLA ヘテロ接合型レシピエントへの移植は Donor dominant one-way HLA matching となり、移植片対宿主病 (GVHD: Graft-versus-host disease) 発症リスクが高いことから、禁忌 (危険因子) とされている。

また、臓器移植前のリンパ球交叉試験として、補体依存性細胞傷害試験 (CDC : Complement-dependent cytotoxicity) とフローサイトクロスマッチ (FCXM : Flow cytometry crossmatch) がある。CDC は、IgM と IgG 両方の抗体を検出するが、補体非依存性抗体は検出できない。対して、FCXM は二次抗体に抗ヒト IgG を使うことで、補体依存性、非依存性に関わらず IgG 抗体を検出する。感度の点においては、CDC は FCXM よりも検出感度が低く、低力価のドナー特異的抗体 (DSA : Donor specific antibody) を検出できない場合がある。これらの違いから、感度差や補体非依存性抗体の影響により FCXM のみが陽性となる場合や、IgM 抗体の影響により感度の低い CDC のみが陽性になる場合があり、判定結果が乖離することがある⁵⁾。これらの結果をそのまま報告しても、多くの移植医にとっては判断に苦慮する内容であるため、検査側は原因を分析して評価コメントを積極的に付加するべきである。評価コメントを付加しコンサルテーションすることを躊躇する技師もいるが、全くのナンセンスであり、移植医療は移植医のみで成立しているものではなく、チーム医療の一員として専門性に長けた技術と知識を助言・支援することを憚るものではない。また、判断に苦慮する症例等は、部門内で情報をシステム化することで、特定個人の知識に頼らずとも対応できることになる。当移植センターでは、移植検査システム (comcom A) を使い、患者データベースに検査結果は勿論、感作歴、投薬歴、ドナーとの続柄、脱感作情報など、多岐にわたる全情報を集約し運用している。従前は紙ベースや市販表計算ソフトを使い、その時々担当者が独自の方法で管理していたが、データ保存性と活用の観点からシステムを導入し、大幅な効率化に繋がった。例えとして、抗 HLA 抗体検査では、抗原

ビーズへの非特異反応やクロスマッチでのIgMによる陽性反応等の情報を患者情報に紐づけて管理している。これにより、次回のワークシートには自動フラグ機能で必要な検体の前処理内容が表示されるようになり、再検査の減少による費用削減と時間短縮につながった。このようなチェック機能を駆使し、細やかな無駄を丁寧に取り除くことは大きな効率化に繋がる。システムの単独導入は一見ハードルが高いように見えるが、当システムの導入費用は新規採用人件費の1/3と試算したうえで、事務部門と協議し導入に至った。

5. 物から人、そして働

これまでの組織適合性検査に直面する課題を、包括的に考えていきたい。改めて我々が携わる組織適合性検査の立ち位置をみると、日本臨床衛生検査技師会の会員数が約7万人である一方、専門学会である日本組織適合性学会の正会員数は529名⁶⁾にとどまっており、組織適合性検査に携わる人材は少なく、極めてマイナーな業界であるといえる。しかし、そのニーズは、移植医療のみならず、遺伝学的研究、疾患感受性、薬剤副作用、がん免疫療法、感染症関連解析など裾野は広がりをもつ。一方で、このマイナー検査を実施する施設では、運営上のさまざまな課題を抱えており、多くは、「物」、「人」、「働」

に集約される(図3)。

「物」は、検査に関わる機器整備・維持費や高額な試薬代であり、検査のニーズはあるが継続して依頼があるか否かの試算は悩ましく、採算ラインの見通しが立て辛い。更に、昨今の物価高影響もあり、海外製の機器や試薬は高騰の一途をたどるが、診療報酬点数は良くて据え置きで減額にもなりかねない状況である。当移植センターでは、まず基盤となる機器整備を行い、組織適合性検査で最もネックとなる煩雑な手作業を可能な限り減らした。その結果、作業効率が上がり、検査数を増やすことで収益増に繋げることができた。設備投資に見合った持続的な黒字化が続けば、経営陣(病院)はそれを評価し、次の機器購入への理解や投資にも積極的な姿勢が期待できる。さらに、それは我々のモチベーションアップにも繋がり、プラスの循環が生まれる。中には単独での採算性が見合わない検査もあるのは事実であるが、診療上で必要性が高いものであれば、単独赤字でも部署全体の収支で帳尻を合わせることで継続性を見出せる場合もあるため施設内での協議を行なって頂きたい。

「人」は、育成に時間と忍耐が必要であり、数年～数十年と長い期間を要する。本人にとっても、兼務により広い守備範囲を求められる中で、専門性を研鑽することは負担が大きいのかも知れないが、それは自身の成長と

運営・管理のステップ

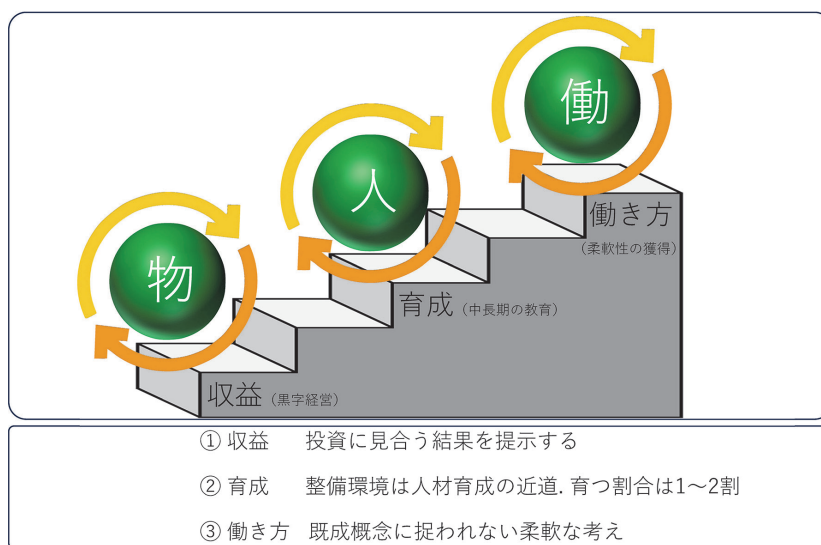


図3 運営・管理のステップ

設備投資と人材育成を基盤とした働き方を考慮した中長期プラン例。

報酬につながると考えて頂きたい。勿論、現状維持バイアスで過度の成長を望まないこともひとつの選択肢であるが、それは“教育”という公平に与えられる人的資本投資の機会が減るということであることを知っておいてほしい。一方、管理者（教育者）には、人材育成において自身が数十年前に受けた教育経験を一旦捨てて柔軟な考えが求められる。教育制度として、プリセプター制度（特定の先輩：プリセプターが、特定の新人：プリセプティーを教育する担当者制度）は、当事者間の性格のミスマッチや、教育者の負担増が問題となる。一方、屋根瓦教育（直近の先輩が後輩を教える層構造教育）では、責任所在の曖昧さや一貫性の欠如が問題となる。このように、どの制度にも問題点は残るが、その環境に一番適した制度を導入することが重要である。人材が期待通りに育つ割合がおおよそ1-2割と言われている中で、自施設の人材育成の状況を決して過度に悲観せず、一般的な育成よりも少し長期的な視野で人材育成に努める必要があると考える。そして、自施設内だけで組織適合性検査を学ぶことには限界があることから、日本組織適合性学会の認定制度を活用頂きたい。本学会では、「認定HLA検査技術者」の資格取得に必要な知識だけでなく、技術面も習得できるプログラム（精度管理事業）があり、初心者から認定取得までを幅広くサポートしている。また、学術大会に参加し多くの会員と交流することは教育のチャンスである。マイナーな業界であるからこそ会員同士の距離は近く、親身なアドバイスは、施設で不足している知識や経験を補完することに繋がる。

「働」では、働き方改革による業務時間上限の規制が、最もインパクトを与え影響を受けるところである。業務内容の見直しにより多少の効率化は期待できるが、イレギュラーは必ず発生し、時間外労働がゼロになることはない。時間外労働を“悪”であるかのような行き過ぎた風潮も一部にあるが、働き方改革は、労働者の健康管理を行い、法律の範疇であれば『個々の事情に応じた多様で柔軟な働き方を、自分で「選択」できるようにするための改革』であると考え。医療業界においては定時制やシフト制がほとんどであるが、業務内容によっては柔軟なフレックスタイム制導入を検討するのも良いかと考える。当移植センターでは、フレックスタイム制までとはいかないが、自己申告型シフト制（総労働時間さえ満たせばスタッフ同士の協議で自由に休みや早帰りを入れ

る形式）を取り入れることで拘束時間に柔軟性をつけており、生活と仕事のメリハリを自身で考えコントロールするようにしている。

以上より、当移植センターでは、まず「物」である機器やシステムを積極的に導入することで効率化を図ってきた。その結果、時間に余裕ができることで「人」の課題である人材育成あるいは自己研鑽に努めることが可能となった。さらに、既成概念に捉われない柔軟な働き方を取り入れたことで、「働」である働き方がより良いものへと日々近づいている。

6. 結語

働き方改革による社会の考え方が変化する中で、一部を見直す動きもあり、今後の動向を注視する必要がある。そこでは、今まで以上に業務マネジメントが重要となり、生活と仕事の両方を充実させ、好循環を生むことを目指さなければならない。また、マネジメントは、必ずしも管理者（上司）が実施するものではなく、全員が行う時代であり、待っていても誰も解決してくれない。職場の常識やこれまでの慣習、上司の言動が本当に正しいかを考え、既存の考えに捉われず、自身のワーク・ライフ・バランスを自身で考えて、ぜひ声にして頂きたい。

利益相反

申告すべき事項なし

引用文献

- 1) 厚生労働省 働き方改革 一億総活躍社会の実現に向けて 働き方改革関連法
<https://www.mhlw.go.jp/content/000335765.pdf>, 2018.
- 2) 厚生労働省 時間外・休日労働に関する協定届（36協定届）
https://jsite.mhlw.go.jp/tokyo-roudoukyoku/hourei-seido_tetsuzuki/roudoukijun_keiyaku/36_kyoutei.html
- 3) 坪谷邦生, 人材マネジメント入門 人事の基礎, ディスカヴァー・トゥエンティワン: 20-48, 2020.
- 4) 抗HLA抗体保険収載についてお知らせ, <https://www.asas.or.jp/jst/news/2018/20180322.php>, 一般社団法人日本移植学会, 2018.03.22
- 5) 橋口裕樹, 湯沢賢治 他, 日本移植学会臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023, p12-13, 2023.
- 6) 日本学術会議 学会名鑑
<https://gakkai.scj.go.jp/organizations/G01353>

略語一覧

米国臨床病理医協会

(CAP : College of American pathologists)

補体依存性細胞傷害試験

(CDC : Complement-dependent cytotoxicity)

ドナー特異的抗体

(DSA : Donor specific antibody)

欧州免疫遺伝学連盟

(EFI : European federation for immunogenetics)

フローサイトクロスマッチ

(FCXM : Flow cytometry crossmatch)

移植片対宿主病

(GVHD : Graft-versus-host disease)

重要業績評価指標

(KPI : Key performance indicator)

精度管理

(QCWS : Quality control work shop)

Daily Quality Control and Laboratory Management in Histocompatibility Testing

Hitomi Kanamoto¹⁾, Hiroki Hashiguchi¹⁾

¹⁾ Transplant Center, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital, 3-1-1 Ohkusu,
Minami-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 815-8555, Japan

Since the implementation of work-style reform in April 2019, many medical institutions have struggled to find optimal solutions. Amidst persistent challenges in “resources,” “personnel,” and “labor management,” our transplant center has undertaken systematic equipment upgrades and the development/implementation of a specialized histocompatibility testing system. By integrating work styles that respond to on-site needs, we have successfully enhanced operational efficiency. This report presents our practical achievements in work-life balance.

Keywords: Histocompatibility Testing, Quality Control, Laboratory Management

シリーズ

HLA エピトープについて (4) —吸着解離試験による HLA 抗血清のエプレットの解析—

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

HLA 抗原は複数のエプレットを有し、その多くを他の HLA 抗原と共有しているため、抗 HLA 抗体は複雑な反応性を示す。単一の HLA 抗原による感作であっても、複数のエプレットが免疫源となることから、複数の抗体特異性が検出されることは少なくない。抗 HLA 抗体検査は LCT (Lymphocyte Cytotoxicity Test) 法から AHG-LCT (Anti-Human Globulin Lymphocyte Cytotoxicity Test) 法、LIFT-FCM (Lymphocyte Indirect Immunofluorescence Test-Flow Cytometry) へと発展し、さらに精製 HLA 抗原を用いたフローサイトメトリー法や Luminex[®]を用いる蛍光ビーズ法の導入によって大きく進歩した。特に単一抗原ビーズ試薬の登場により、抗 HLA 抗体のエプレット解析が可能となり、抗体特異性解析の精度が向上した。一方、HLA 抗血清には複数の抗体特異性が混在する 경우가多く、各エプレットを解析することは容易ではない。この課題に対し、吸着・解離試験を用いて特定の抗体特異性を単離することでエプレット解析が可能である。

キーワード：アミノ酸配列の共有、エプレット解析、吸着・解離試験、共通エプレット、単一抗原ビーズ試薬

1. はじめに

本シリーズではこれまでに、LCT (Lymphocyte Cytotoxicity Test) 法の開発を契機として HLA 抗血清の収集および HLA 抗原の解析が進展した経緯を概説するとともに、HLA 抗原のスプリット抗原およびアソシエート抗原、さらにそれらに共通するアミノ酸配列 (エプレット) について紹介してきた¹⁻³⁾。今回は、LCT 法から精製 HLA 抗原を用いた検査法に至る検査法の変遷に触れるとともに、吸着試験および吸着・解離試験を用いた抗体特異性の同定およびエプレットの推定について紹介する。

2. 複雑な反応性を示す抗 HLA 抗体

本シリーズでもこれまで紹介したように、各 HLA 抗

原間では多くのアミノ酸配列が共有されることで、抗 HLA 抗体の特異性は極めて複雑となっている。図 1 に示した模式図を用いて、各 HLA 抗原間で共有されるアミノ酸について説明する。HLA 抗原は、複数の特徴的なアミノ酸配列 (エプレット) を有している。例えば、抗原 1 には 4 種類のエプレットが存在し、それぞれを認識する抗体が反応する。一方、これらのエプレットの一部は、抗原 1 に加え、抗原 2 や抗原 3 にも共通して存在している。そのため、このエプレットを認識する抗 HLA 抗体は、抗原 1 に加えて、抗原 2 および抗原 3 にも反応を示す。また、各 HLA 抗原間でエプレットを共有しているため、単一抗原による免疫刺激で誘導された場合であっても、複数の抗体特異性として同定される場合が少なくない。さらに、複数の HLA 抗原間で共有さ

受付日：2026 年 6 月 30 日，受理日：2026 年 7 月 27 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

TEL: 03-5534-7510 FAX: 03-5534-7588 E-mail: mi-uchida@jrc.or.jp

れるエプレットを認識する抗 HLA 抗体は、単一の抗体であるにもかかわらず、一見すると複数の HLA 抗原それぞれに対する特異性を有するかのように見える。よって、抗原および抗体の双方の多様性から、抗体特異性を解析することは複雑となっている。また、同一座位のみならず、他の座位ともエプレットを共有する場合もあり、さらに抗体特異性の解釈は困難となる

3. 蛍光ビーズ法の導入

LCT 法には生きたリンパ球や検定されたウサギ補体を使用する必要があったため、安定した試薬の確保には課題があった。また、臨床的に必要な抗体検出感度を満たしていない事例もあり、抗ヒトグロブリン (Anti-Human Globulin : AHG) を用いた AHG-LCT (Anti-Human Globulin Lymphocyte Cytotoxicity Test) 法が導入され、さらに高感度な検出方法として、フローサイトメトリーを利用した LIFT (Lymphocyte Indirect Immunofluorescence Test) 法が用いられるようになった。しかし、検出感度の向上は得られたものの、生細胞の確保という問題点の解消には至らなかった。

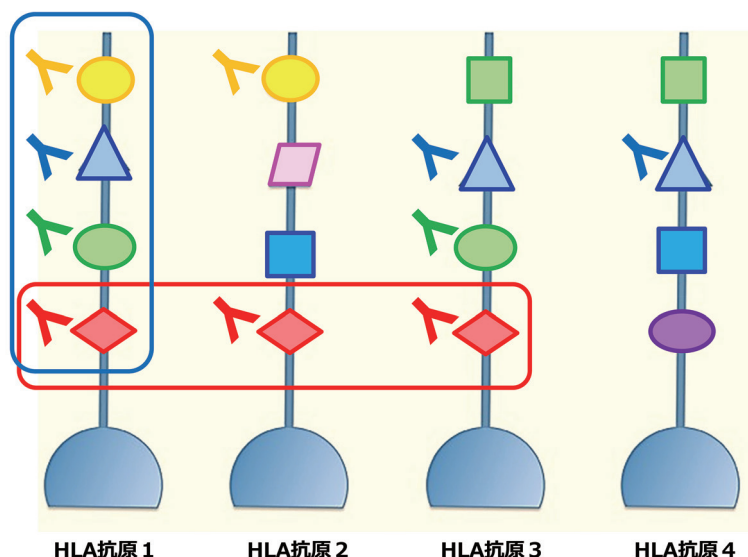
その後、精製 HLA 抗原 (ヒト由来または人工的に作成した単一抗原) を用いたフローサイトメトリー法や

Luminex[®]を用いた蛍光ビーズ法が開発され、細胞確保の負担は大きく軽減された。特に蛍光ビーズ法では、一度の検査で最大 100 種類 (3D システムでは最大 500 種類) のパネルビーズとの反応性を評価することが可能となり、数十～数百種類のパネルビーズに対する反応性を安定して評価できるようになった。なかでも、単一抗原ビーズ試薬の登場により、個々の HLA アレルレベルでの抗 HLA 抗体の反応性を評価することが可能となり、抗 HLA 抗体の特異性解析は大きく進展した。

4. 単一抗原ビーズ試薬の普及とエプレット解析

LCT 法が抗 HLA 抗体検査の主流であった時代より、抗 HLA 抗体が認識するアミノ酸配列はある程度推測されていた。その後、HLA 遺伝子配列の解析が進展したことにより、各 HLA 抗原のアミノ酸配列が判明したことにより、各抗原群間で共有されるアミノ酸残基が抗 HLA 抗体の認識部位であることが明らかとなった。さらに、単一抗原ビーズ試薬の登場により、エプレットに基づく抗体特異性解析が容易に行えるようになった。

例えば、HLA-A3 と HLA-A11 の間に強い交差反応性が認められることは、LCT 法による抗体検査においても既に認識されており、現在では、単一抗原ビーズ試薬



引用：田中秀則；HLAのエピトープについて、MHC32, 2025

図1 抗原間でのエプレットの共有

1つの抗原は複数のエプレットを保有することから、それぞれのエプレットを認識する複数の抗体が反応する。
複数の抗原が共通エプレットを保有することから、1つの抗体はエプレットを共有する複数の抗原と反応する。

における反応性とアミノ酸配列情報の解析により、共通エプレットとして62QE (62番目: グルタミン (Q), 63番目: グルタミン酸 (E)), 71QS (70番目: グルタミン (Q), 71番目: セリン (S)) および144KR (144番目: リジン (K), 145番目: アルギニン (R)) など多くのエプレットが確認されている (図2)。単一抗原ビーズ試薬の普及に伴い、抗HLA抗体が反応するHLA抗原間で共有されるエプレットの推定が可能となり、エプレット解析は抗HLA抗体の特異性を解析する手法として広く利用されるようになった。

5. 吸着試験と吸着・解離試験

抗HLA抗体陽性血清では、複数の抗体特異性が混在している場合が多く、単一抗体を解析するためには抗体産生細胞株の樹立およびそのクローニングが必要となる⁴⁾。しかし、クローニングには抗体産生者由来の血液が必要であることに加え、目的とする抗体産生細胞を確実に樹立できるとは限らないため、この手法による解析が成功する保証はない。このような制約に対し代替的手法として、吸着 (吸収) 試験や吸着・解離試験で解析することも可能である。

吸着試験および吸着・解離試験は、赤血球抗体において広く用いられている検査法である。吸着試験は、血清中に自己抗体や複数抗体を保有している場合に、自己赤

吸着解離試験によるHLA抗血清のエプレットの解析

血球や抗原既知赤血球を用いてターゲットとする抗体を吸着し、吸着後の血清に残った抗体の同定を行う方法である。一方、吸着・解離試験は、血清中の抗体を赤血球に吸着させた後、吸着した抗体を解離し抗体同定を行うことで、吸着した特異的抗体の存在を確認する方法である。すなわち、複数の抗体特異性を保有する抗血清から吸着・解離された抗体と吸着後の上清に残る抗体に分離し、それぞれの特異性を同定することが可能である。

抗HLA抗体においても吸着試験および吸着・解離試験を組み合わせることにより、複数種類の抗HLA抗体を含む抗血清から各抗HLA抗体を選択的に単離し、そのエプレットを解析することが可能である。Nadim El-Awarらは、吸着・解離試験により単離した抗HLA抗体について、以下の手法でエプレットの特定を行ったことを報告している⁵⁾。

- ・単一抗原ビーズ試薬での検査結果から陽性となったアレルを抽出する。
- ・抽出したアレル間で共有するアミノ酸配列を検索し、HLA分子の立体構造上での位置を確認する。
- ・共有するアミノ酸配列について、抗原表面への露出の有無や構成アミノ酸間の空間的距離を考慮し、エプレットとしての妥当性を評価する。

彼らは、本手法により100種類以上のHLAエプレッ

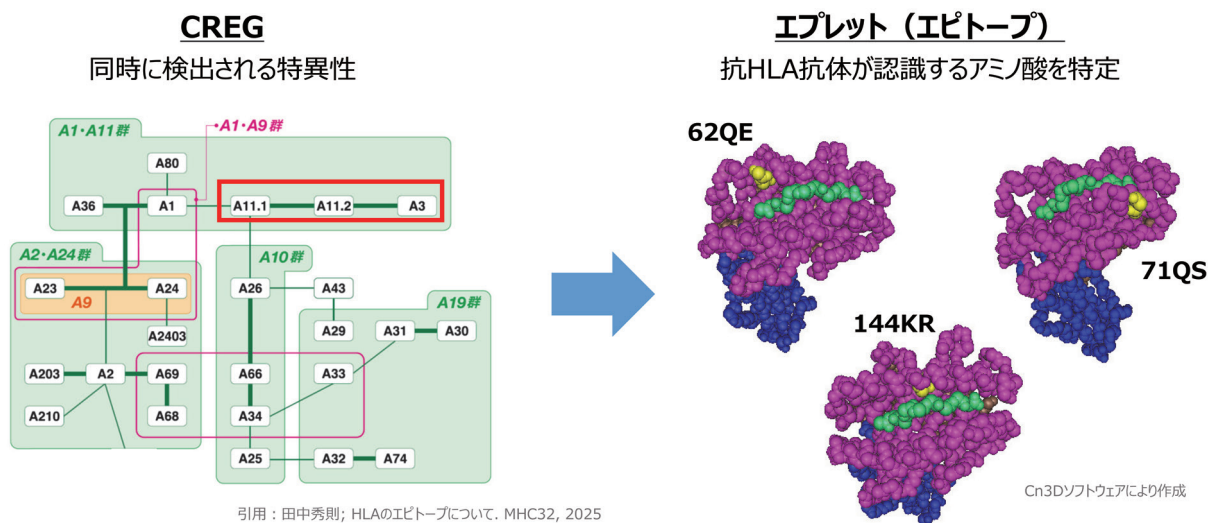


図2 CREGとエプレット

HLA-A3とHLA-A11は強い交差反応性を示し、62QE、71QSおよび144KRなど複数の共通エプレットが確認されている。このように、CREGの多くはエプレットの共有によって説明することができる。

トを実証し、HLA エプレット解析に極めて有効な手法であると報告している。吸着・解離は、細胞上に発現する HLA 抗原との反応を直接評価できることから、複数の抗体特異性を有する抗血清に対するエプレット解析法として有力なアプローチであると考えられる。以下に、彼らが提唱した方法を参考にして実施した吸着・解離試験によるエプレット解析を示す。

5-1. 抗 HLA 抗体の吸着・解離操作 (図 3 参照)

吸着・解離操作を適切に実施するためには、吸着に使用する細胞の選択およびその順序が重要である。広範な交差反応性を示す特異性よりも、比較的限定された特異性を有する抗 HLA 抗体から順次吸着していくことが推奨される。さらに、推定されるエプレットならびに他座位由来の抗体特異性を考慮したうえで、吸着に用いる細胞を選択する必要がある。

ここでは、特異性が HLA-A2+A24+B13+B27+B37+B38+B44+B51+B52+B57+B58+B59 の検体 1 について吸着・解離を行った。特異性から HLA-A2 および HLA-Bw4 のエプレットが推測されるため、特定の特異性である HLA-A2 抗原保有のリンパ球で吸着・解離を行い、次に広範囲な特異性である HLA-Bw4 エピトープを保有するリンパ球での吸着・解離を行った。吸着・解離の手

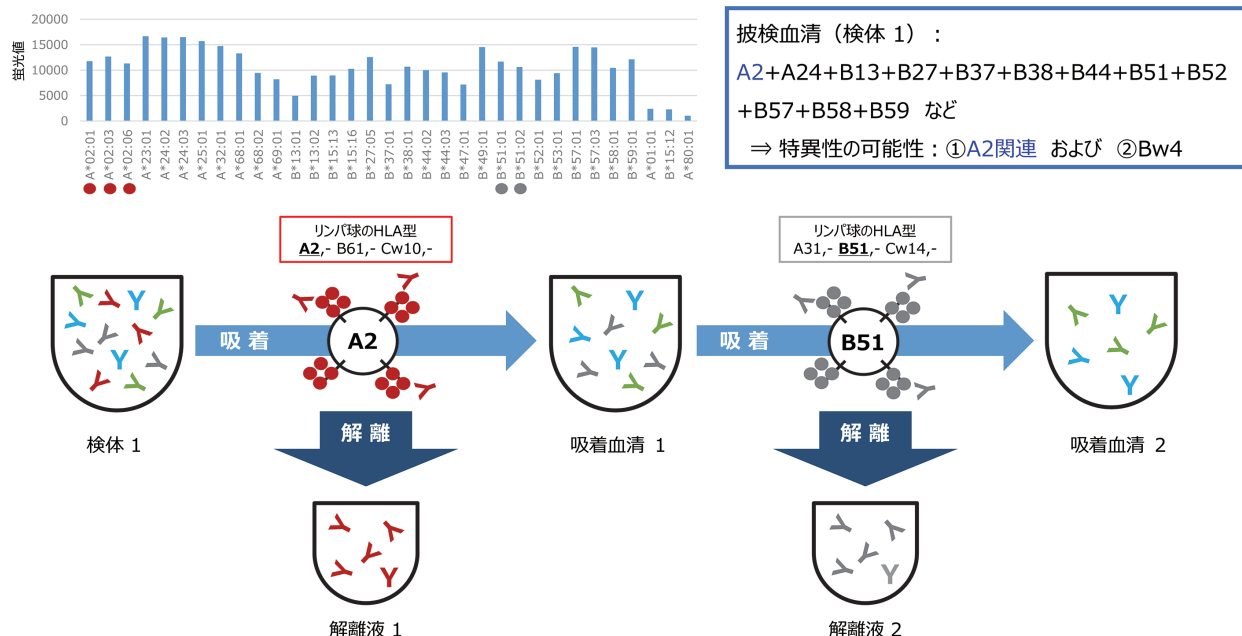
順は以下のとおりである。

- ・ 被検血清と目的の抗 HLA 抗体に対応する HLA 型を持つリンパ球を反応させ、一定時間インキュベートする。
- ・ 遠心により上清とリンパ球沈査を分離し、沈査を十分に洗浄する。
- ・ 洗浄した沈査を pH3 程度の酸（グリシン-塩酸緩衝液など）を用いてリンパ球に吸着した抗体を解離する。

以上のことを踏まえ HLA-A2 抗原保有リンパ球 (HLA-A2,- HLA-B61,- HLA-Cw10,-) による解離液を解離液 1、吸着後の血清を吸着血清 1 とし、HLA-B51 抗原保有リンパ球 (HLA-A31,- HLA-B51,- HLA-Cw14,-) による解離液を解離液 2、吸着後の血清を吸着血清 2 とした。

5-2. 解離液および吸着血清の特異性

5-1 で得られた解離液 1、2 および吸着血清 1、2 の単一抗原ビーズ試薬での検査結果をヒストグラムに示した (図 4)。解離液 1 の特異性は、HLA-A2+A23+A24+A68+A69 であった。吸着血清 1 では、検体 1 で認められた特異性のうち、解離液 1 で認められた HLA-A2、



検体 1 を HLA-A2 抗原で吸着後、遠心により上清とリンパ球沈査に分離。上清を「吸着血清 1」、リンパ球沈査から得られた解離液を「解離液 1」とした。
続いて、吸着血清 1 を HLA-B51 抗原で吸着後、遠心により上清とリンパ球沈査に分離。上清を「吸着血清 2」、リンパ球沈査から得られた解離液を「解離液 2」とした。

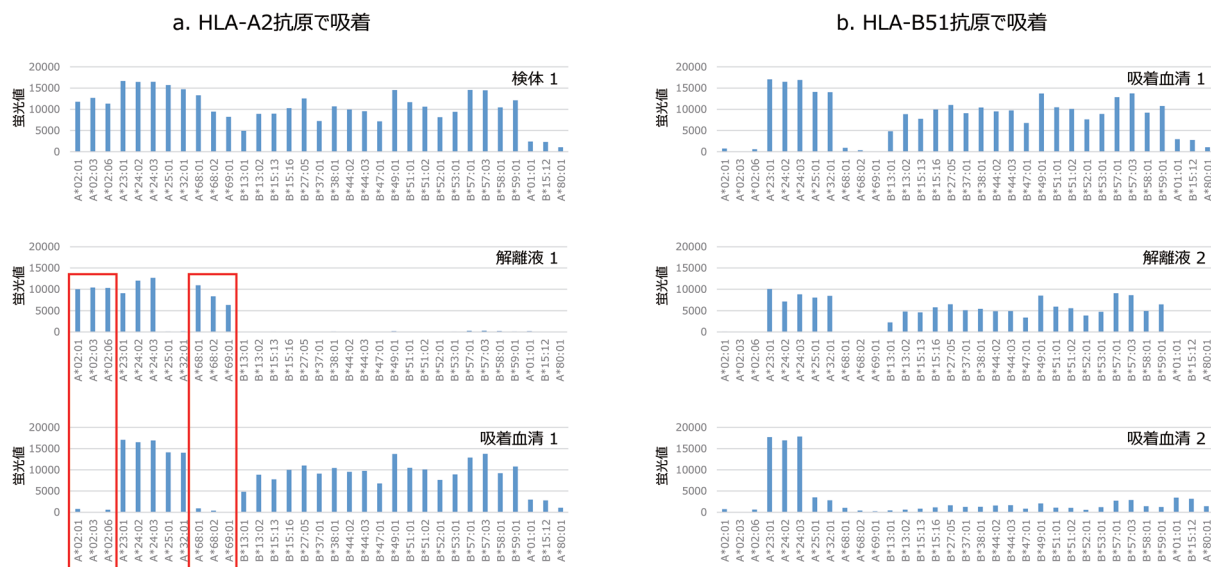


図4 解離液および吸着血清の特異性

解離液 1 の特異性は HLA-A2+A23+A24+A68+A69 であった。
 吸着血清 1 では、検体 1 と比較して、解離液 1 で認められた HLA-A2、HLA-A68 および HLA-A69 の反応が消失していた。
 解離液 2 の特異性は HLA-A23+A24+A25+A32+Bw4 であった。
 吸着血清 2 では HLA-A23+A24 の特異性のみが残存していた。

HLA-A68 および HLA-A69 に対する反応が消失していた。解離液 2 の特異性は、HLA-A23+A24+A25+A32+Bw4 であり、吸着血清 2 では HLA-A23+A24 の特異性のみが認められた。

5-3. 解離液および吸着血清中の抗 HLA 抗体が認識するエプレット

解離液 1 で反応したビーズのアレルが共通して持つアミノ酸の配列情報から、この抗 HLA 抗体はエプレット 127K (127 番目: リジン (K)) を認識していることが推定された。次に、解離液 2 の反応パターンからエプレット 82LR (82 番目: ロイシン (L), 83 番目: アルギニン (R)) を認識する抗 HLA 抗体であることが推定された。さらに、吸着血清 2 の反応パターンより、エプレット 65GK (65 番目: グリシン (G), 66 番目: リジン (K)) を認識する抗 HLA 抗体であることが推定された (図 5)。

以上を整理すると、被検血清には、エプレット 127K (特異性: HLA-A2+A23+A24+A68+A69)、82LR (特異性: HLA-A23+A24+A25+A32+Bw4) および 65GK (特異性: HLA-A23+A24) を認識する 3 種類の抗 HLA 抗体が含まれている可能性が推定された。なお、吸着・解離操作後の単離抗体であっても、他の抗 HLA 抗体が混在している可能性を完全には否定できない。例えば、HLA-A2 抗原による解離液 1 の特異性 (HLA-A2

+A23+A24+A68+A69) に、HLA-A2+A68+A69 や HLA-A2 単独の特異性の抗 HLA 抗体が混在している可能性が考えられる。この場合、HLA-A2+A68+A69 の特異性ではエプレット 144TKH (142 番目: スレオニン (T), 144 番目: リジン (K), 145 番目: ヒスチジン (H)), HLA-A2 の特異性ではエプレット 62GK (62 番目: グリシン (G), 66 番目: リジン (K)) を認識する抗 HLA 抗体の存在が示唆される。以上の結果から、被検血清中の抗 HLA 抗体が認識するエプレットは 127K, 82LR および 65GK であることが実証された。一方で、144TKH および 62GK を認識する抗 HLA 抗体が混在していた可能性を完全には否定できない。

5-4. 免疫源の推定

検体 1 から単離された抗 HLA 抗体の特異性は、それぞれ HLA-A2+A23+A24+A68+A69, HLA-A23+A24+A25+A32+Bw4 および HLA-A23+A24 であり、いずれも HLA-A24 に対する反応性を示した (図 6)。すなわち、吸着・解離試験により実証された 3 種の抗 HLA 抗体が認識するエプレット (127K, 82LR, 65GK) をすべて共有する抗原は HLA-A24 であった。HLA 抗原は複数のエプレットから構成されるため、単一の HLA 抗原による感作であっても、複数種類の抗 HLA 抗体が産生される可能性がある。今回使用した検体 1 の

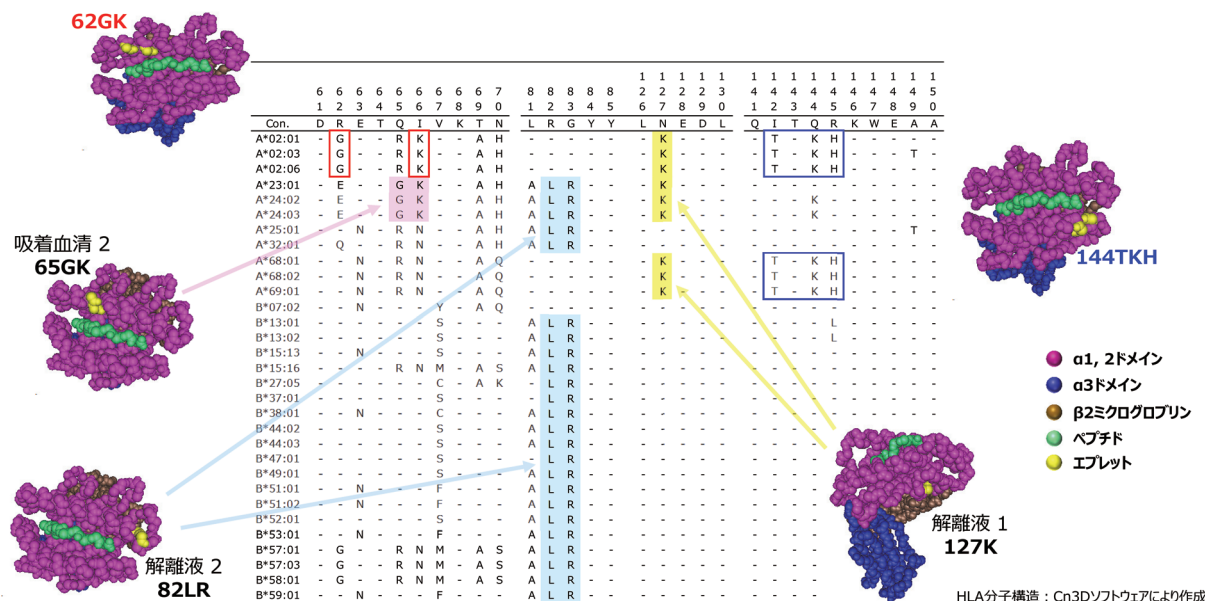


図5 解離液および吸着血清中の抗 HLA 抗体が認識するエプレットの特定

反応したピーズのアレルのアミノ酸配列情報から、解離液 1 中に存在する抗 HLA 抗体が認識するエプレットは 127K であることが予測された。同様に、解離液 2 中の抗 HLA 抗体が認識するエプレットは 82LR、吸着血清 2 中の抗 HLA 抗体が認識するエプレットは 65GK であることが予測された。また、解離液 1 中には 127K を認識する抗 HLA 抗体に加えて、A2 抗原のエプレットである 62GK および 144TKH を認識する抗 HLA 抗体が混在している可能性も否定できない。

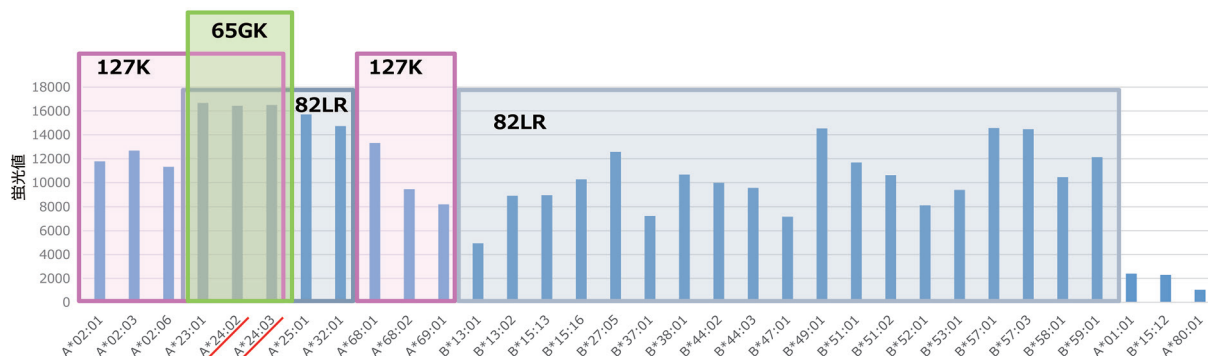


図6 抗血清に含まれていた抗 HLA 抗体の特異性とエプレット

検体 1 は、少なくとも 3 種類の異なるエプレット (127K, 82LR, 65GK) を認識する抗 HLA 抗体の混合物であった。これらの抗体はいずれも HLA-A24 抗原に対して陽性反応を示した。

抗 HLA 抗体産生者は、エプレット 127K, 82LR および 65GK を保有しておらず、HLA-A24 抗原による免疫刺激を受けた結果、同抗原上に存在する 127K, 82LR および 65GK を認識する抗 HLA 抗体が産生されたものと考えられた (図 7)。

6. 吸着・解離試験による交差反応性の証明

抗 HLA 抗体検査では、同時に複数の HLA 抗原に対する反応性が検出される事例が多い。経験豊富な検査担当者にとっては一般的な所見であっても、HLA 検査

の経験が浅い検査担当者にとっては、「なぜ複数の HLA 抗原に対する反応が認められるのか」「個々の HLA 抗原に対する抗体特異性が混在するのか」さらには「なぜ日本人集団では通常認められない HLA 抗原に対する反応が認められるのか」といった疑問を抱くことが少なくない。これらの現象の背景には HLA 抗原間のエプレットの共有が存在し、その根拠は吸着・解離試験の結果から説明することができる。

抗血清中の抗 HLA 抗体が、それぞれ特定の HLA 抗原のみに反応する抗体の単純な混合物であるならば、

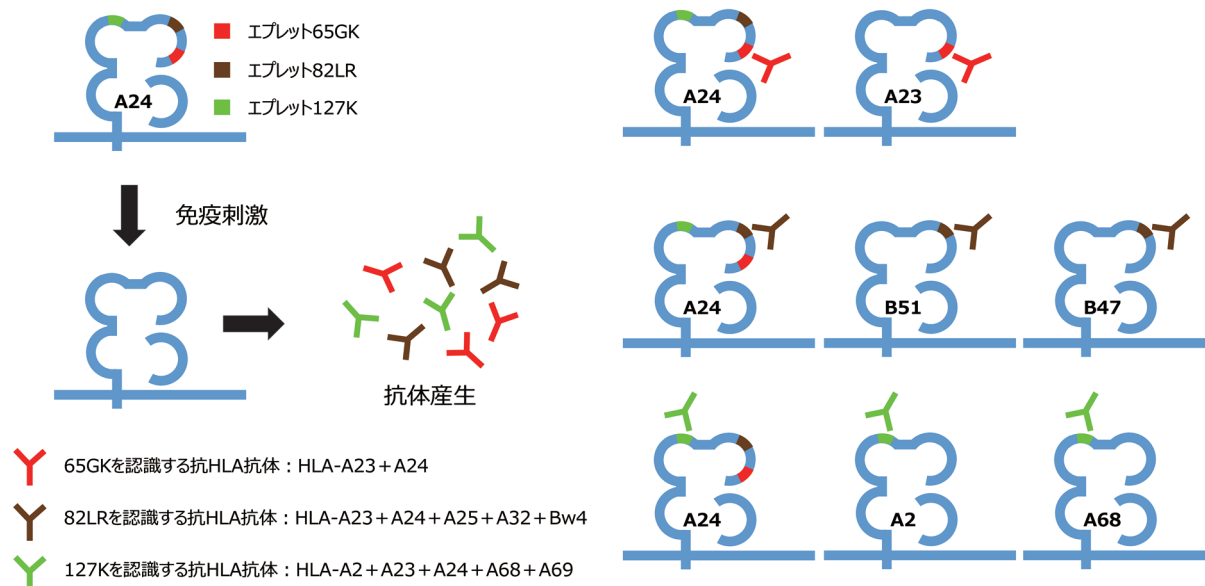


図7 免疫刺激による抗 HLA 抗体の産生

HLA-A24 抗原が有するエプレット 65GK, 82LR および 127K をもたない個体が HLA-A24 抗原で免疫されると、これらのエプレットを認識する抗体が産生される。

65G を認識する抗 HLA 抗体は、HLA-A24 抗原に加えてエプレット 65GK を共有する HLA-A23 抗原とも反応する。

82LR を認識する抗 HLA 抗体は、HLA-A24 抗原に加えてエプレット 82LR を共有する HLA-B51 抗原および HLA-B47 抗原と反応する。

127K を認識する抗 HLA 抗体は、HLA-A24 抗原に加えてエプレット 127K を共有する HLA-A2 抗原および HLA-A68 抗原と反応する。

HLA-A2 抗原による吸着・解離で得られた解離液は HLA-A2 抗原のみに反応するはずである。しかし、前述した吸着・解離試験では、HLA-A2 抗原から得られた解離液には HLA-A2 に対する反応だけでなく、HLA-A24 や HLA-A68 に対する反応も認められた。抗 HLA 抗体は、特定の HLA 抗原でなく、特定のアミノ酸を認識することから抗 HLA 抗体が認識するアミノ酸を共有するすべての HLA 抗原と反応することとなる。このことから抗 HLA 抗体は、多くの場合、単一の HLA 抗原と反応するのではなく、複数の HLA 抗原と反応を示す。

HLA-B51 抗原による吸着・解離で得られた解離液には、HLA-Bw4 エピトープ (82LR) を認識する抗 HLA 抗体が確認された。エピトープ 82LR は、HLA-B47 および HLA-B49 など、日本人ではほとんど認められない HLA 抗原にも共有することから、日本人によって産生された抗 HLA 抗体 (免疫源は HLA-A24) であっても、82LR を持つこれらの HLA 抗原に対して反応性を示すこととなる。

吸着・解離を用いることにより、HLA に特有のアミノ酸配列の共有に起因する交差反応性によって生じるこれらの疑問に対する答えを実証することができたと言える。

7. エピトープ解析の臨床への応用

ここまでエプレットの歴史や概念について詳細を解説してきた。本稿に続く「臨床への応用」では、海外の事例を中心に、臨床への応用について概説する。

利益相反

申告すべき事項なし

参考文献

- 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) 内田みゆき, 田中秀則: [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 —, MHC, 32: 149-155, 2026
- 3) 内田みゆき, 田中秀則: [シリーズ] HLA エピトープについて (2) — 交差反応性群とエピトープについて —, MHC, 33: 1-10, 2026
- 4) 宮崎孔: HLA 抗原エピトープを考慮した HLA 抗体の解析, 平成 22 年度 日本組織適合性学会認定 HLA 検査技術者講習会 テキスト, 10-19
- 5) Nadim El-Awar, Vadim Jucaud, Anh Nguyen. HLA

Epitopes: The Targets of Monoclonal and Alloantibodies
Defined. J Immunol Res. 2017; 24; 2017: 3406230.

略語

AHG : Anti-Human Globulin (抗ヒトグロブリン)

AHG-LCT : Anti-Human Globulin Lymphocyte Cytotoxicity
Test (抗ヒトグロブリン・リンパ球細胞傷害試験)

FCM : Flow Cytometry (フローサイトメトリー)

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)

LIFT : Lymphocyte Indirect Immunofluorescence Test (リンパ球間接免疫蛍光抗体法)

LIFT-FCM : Lymphocyte Indirect Immunofluorescence
Test-Flow Cytometry (フローサイトメトリーによるリンパ球免疫蛍光抗体法)

An Overview of HLA Epitopes (4) : Analysis of Eplets Recognized by HLA Antisera Using Adsorption-Elution Testing

Miyuki Uchida¹⁾, Hidenori Tanaka²⁾

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

²⁾ HLA Foundation Laboratory, Kyoto, Japan

Because HLA antigens possess multiple eplets, many of which are shared with other HLA antigens, anti-HLA antibodies exhibit complex reactivity. Even after sensitization to a single HLA antigen, multiple antibody specificities are often detected, since several eplets can serve as immunogens. Anti-HLA antibody testing has evolved from the LCT (Lymphocyte Cytotoxicity Test) method to the AHG-LCT (Anti-human Globulin Lymphocyte Cytotoxicity Test) method and LIFT-FCM (Lymphocyte Indirect Immunofluorescence Test-flow Cytometry), and has advanced further with the introduction of flow cytometry methods using purified HLA antigens and Luminex[®] fluorescent bead assays. In particular, the advent of single-antigen bead reagents has enabled eplet analysis of anti-HLA antibodies, thereby improving the accuracy of antibody specificity analysis. However, HLA antisera often contain a mixture of multiple antibody specificities, making it difficult to analyse individual eplets. To address this challenge, eplet analysis can be performed by isolating specific antibody specificities using adsorption-elution testing.

Key Words: sharing of amino acids, eplet analysis, adsorption-elution test, common eplet, single-antigen beads (SAB)

シリーズ

生物統計学 (2) —科学の「証拠 (evidence)」の定量評価—

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

「科学的結果の再現性」の確保のためにカール・ピアソンやフィッシャーらによって発展した統計的推測と統計学的仮説検定理論, そこから派生して科学的根拠の定量値として得られる「**p 値**」は, 近年「再現性の危機」を迎える科学界においてその誤用と誤解が蔓延し, 科学的結論の定量評価指標としての限界が浮き彫りとなっている。本稿では, まず統計学的検定の基本的な考え方と「**p 値**」について解説し, なぜ今限界が論じられているかという点を考察する。そして, 「**p 値**」に代わる科学的根拠の定量的指標として近年提案され発展的な研究課題となっている「**e 値** (ベッティングスコア)」を紹介する。

キーワード: 統計的推測, 統計学的仮説検定, p 値, e 値, ベッティングスコア

1. はじめに

医学分野の研究者にとって, 統計学を勉強するといえば, まずは「**p 値**」について勉強することであると認識されている方も多いかもしれない。それほど, 多くの研究者にとって **p 値**を理解することは難しいが, 研究で利用しない人はほとんどいないのが, **p 値**を計算するための「統計学的検定」の各手法である。そこで, どういう状況で (多くは自身の研究の限られた状況で) どういった統計学的検定を用いればよいのか, という、いわゆる「**How To**」をできるだけ時間をかけずに理解したいという需要が非常に高く, その回答をわかりやすく解説してくれている書物が市場に多く出回っている。また, そうした一般的な市場にあふれる情報のみから得た簡潔な回答は, 最近ではいわゆる大規模言語モデルを主体とした人工知能 (**Artificial Intelligence: AI**) に質問することで端的に得られる。研究を行う上で, よほど特殊な状

況ではない限り, ある研究者が用いる手法はある程度限られていることがほとんどであるため, 研究の目的を最短で達成するための道具としての検定の「使い方」を学習すること, あるいは学習すら AI に任せ, 回答のみを道具として使いこなすことは, 一概には悪いことではなく, むしろ推奨すべきことなのかもしれない。しかしながら, 著者は前稿¹⁾で生物統計学の歴史の変遷と発展を論じる中で, 統計学的検定理論の基礎は, ロナルド・フィッシャー (1890-1962) が「**推論統計学**」として確立してきたものであるが, 当初は「**大標本理論**」のカール・ピアソン (1857-1936) らと対立し, 一般には受け入れられるものではなかったが, 後にピアソンの息子エゴン・ピアソン (E・ピアソン: 1895-1980) とジェームズ・ネイマン (1894-1981) が「**小標本理論**」の重要性に理解を示し, フィッシャーとは異なる統計的仮説検定の考え方を提案したこと, そしてそれが今日一般的に用いら

受付日: 2026 年 7 月 15 日, 受理日: 2026 年 7 月 27 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

れている、帰無仮説と対立仮説を置いて行うネイマン—ピアソン流仮説検定の理論であることを述べた。フィッシャーの仮説検定理論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であることにも触れた。こうした論争は過去の遺物とはなっていないし、現代において当たり前用いられている手法が決して問題を解決していないどころか、改善さえされていない方法である可能性が高いことは、統計学を専門としない、手法の「利用者」であり「How to」知識獲得に貪欲な研究者にも知っていただきたいことである。

そこで本稿では、統計的仮説検定の概要をできる限り簡潔に解説し、現在進行形で議論されている課題について述べ、その課題解決に向け提案された一つの新しい方法として「ベッティングスコア」(e-value)を紹介するとともに、今後の科学的研究の仮説検証の方法について考察する。

2. 古典的統計的推論と統計学的仮説検定理論

2.1 頻度論的統計的推論における確率の理解

現代の科学研究において最も広く利用されている統計的手法の枠組みであるが、その概念とそこから導出された指標、特に検定の p 値と推定の信頼区間は多くの研究者にとって非常にわかりにくいことは広く認知されていることであり²⁻⁴⁾、学習へのハードルを上げ、統計学者とのコミュニケーションの取りづらさや果ては統計学者への印象の悪さにつながっている可能性すらある。こう書くと主観的感情論の問題にとらえられがちであるが、人間は感情を持った社会性のある生物であるため、感情は仕事や組織に影響を及ぼすことが知られている⁵⁾。統計学者が嫌われることは、科学者が統計学を正しく理解し、検定という考え方を研究によい方向に活用していただくことに悪影響を及ぼす可能性は非常に高い。さらに、初学者への導入のしにくさに加え、周囲の研究者の感情により優秀な人材が統計学を専門分野として選択しないことにつながりかねない⁶⁾。そこで多くの統計学者が長年古典的統計的推論のわかりにくさについて論じているが、いまだ解決はなされていない。ゆえに標準的な統計学の教科書には現時点での最適解として、確率論ととも

に頻度論に基づいた古典的統計学の基本的な考え方が述べられている。ここでは、その詳細は多くの教科書⁷⁻¹¹⁾にゆだねるとして、以下にわかりにくさを生じている点に焦点を当てながら簡単な説明のみ述べる。

確率の概念は思想によって異なり、歴史とともに変遷してきたことは前稿¹⁾でも述べたが、頻度論的確率は「同一の条件下で実験を無限に繰り返した際の、ある事象が発生する長期的な頻度」として定義される¹²⁾。これが多くの教科書で最初に説明される、母集団と標本理論の基本的な考えの原点になるわけであるが、この確率の定義が一般的には最もわかりにくい点であると考ええる。ヒトとして普通に生活していて、「同一条件下で実験を無限に繰り返す」ことが、得られる機会は多くはないだろう。おそらく、熟練した研究者でなければ科学者であっても直感的あるいは経験的にこの確率の概念を理解することは困難であろう。私はこの概念について、小学生の時にサイコロ遊びを通じて身に着けた。10個のサイコロを学校から帰ってから夕飯時まで順番に1週間ふりつづけてみた。サイコロの目が出る確率の理論値、1/6が、どのくらいサイコロをふれば収束するのか、というデータを得ることで、教科書に書いてあることの体感を得ようと試みたのである。これは当時、時代劇で見たイカサマサイコロを使って賭博に勝つ技術を、特殊なサイコロを使わずに振り方だけで習得できる可能性について検証したかったためである。この経験により、天気予報の降雨確率も、競馬の勝率も、どのような概念で示されているのかということを理解することができた。しかし、誰からも頼まれていないのに人生の貴重な時間を投じてこういった経験を得ようとする子供はおそらく珍しい。つまり、多くの人にとっては、得難い経験なのではないかと思う。そのうえで、子供向けの確率の理解には、多くの教科書で割合の概念が述べられている。競馬の勝率と野球の勝率は同じ「勝率」でも、前者は多くの場合次のレースで勝つ「予想」確率の意味で使われることが多いのに対し、後者は「今シーズン行われた試合のうち勝った割合」で現時点での成績を評価するのに使われていることが多く、同じ「勝率」という言葉を用いても使われるニュアンスで意味が違う場合があることを理解するのに著者でも時間がかかった。この言葉の使われ方による混乱も統計学の「わかりづらさ」に寄与していると考ええる。教育の現場においては、どうしても言葉をわかりやすく説

明しようとする努力が行われる。多くの人にとって、目で見て観察できて計算も直感的に分数で表すことができる割合で確率を説明されるとわかりやすい。つまり、本来無限母集団が仮定されなければならない確率という概念が、割合という、有限母集団ありきの計算結果として、多くの学生に早期教育（幼～小学校教育）で頭に入ってしまう。この、教育においてしばしば行われる「集団において平均的に理解度が高まるように事象をできる限り端的かつ簡潔に説明する」ことによる弊害は、数学や統計学において事象を「モデル化」することによって大事な情報がそぎ落されることによる事象の理解への悪影響に似ている。「確率 $\equiv$ 割合」としてモデル化された状態の脳に、だいたい思考が柔軟とはいなくなってきた高校や大学での確率の説明に、急に「無限の実験」概念を導出されて理解に混乱をきたすのではないかと、著者は考えている。ともあれまずは、この、「無限の実験」を「繰り返し行ったときにある事象が発生する頻度」が理解できないと、次の仮説検定理論とそこから導き出される p 値を理解することは難しくなる。

2.2 仮説検定理論とその二つの流派

歴史的にもサイコロやコインを用いた賭け事から統計学が発展してきたわけなので、頻度論に基づく統計推論を直感的に理解するには賭け事に挑戦するときの思考を思い出す（あるいは想像する）ことが役に立つことは間違いない。利益獲得の可能性を目前とすると急に「無限の繰り返し実験」の意義について真剣に考えられるヒ

トは多い。しかしながら賭け事に関する事例を教育的現場に持ち出すのはあまりよくないかもしれないので、次のような例を田中の講義では用いている（図1）。ある日あなたの目の前に超能力者を名乗る人物が現れ、壺の中のサイコロの目を当ててみせるという。その時あなたなら、何回当てればその人物が真に超能力者であると信じてできるだろうか。この問いを毎年大学の講義の場で行うと、驚くべきことに大半の学生は10回連続で当てても相手を超能力者と信じないという。私が「驚く」根拠は、この人物が「自称超能力者」であり本当は超能力者ではない場合、10回連続で壺の中のサイコロの目をでたらめにでも当てる確率は、前述の頻度論的「無限繰り返し実験を想定して導き出した確率論」によると、10回偶然にあてる確率 $1/6$ が続いて起こることに等しいため、図1に示したように期待値は 10^{-7} より低いものにも関わらず、多くの学生が仮説：「目の前の人物は超能力者ではない」を棄却しない、つまり、超能力者ではなかったら非常に低い頻度で現れる事象を目の前にされても目の前の人物を超能力者とはみなさない点である。RA フィッシャーが構築した「仮説検定」の手順は、帰納的推論をもとに、ある仮説の下でその事象が観察される確率を計算し、その結果、その事象が仮説の下で十分に起こりうることであれば仮説は棄却されない、十分に起こりえない場合は棄却するというものである。そして、この「ある仮説の下でその事象が観察される確率」を p -value, つまり、 p 値と呼び、十分に起こりうるか起

仮説検定の論理：透視実験 超能力を信じるか？ (ESP experiment)

- つぼの中のサイコロの目を当てると主張する「超能力」は本物か？

帰無仮説 H_0 ：「自称超能力者の言うことはまったくでたらめである」

の下で

1回の試行が当たる確率： $1/6 \div 0.17$

2回の試行が当たる確率： $1/36 \div 0.028$

・・・10回当たる確率：約 0.000000017

壺の中身がトランプだったら？

1回当たる確率： $1/52 \div 0.019$



図1 仮説検定の理論と p 値の考え方

こりえないか, という事象の「極端さ (奇妙さ・奇抜さ)」の確率として p 値を定義していた。超能力者の例では、「超能力者ではない」という仮説を帰無仮説として設定すると、壺の中のサイコロの目を偶然当て続ける確率を計算できたが、これが p 値に相当する。さて、今もしも医学研究で一般的に実施されるネイマン—ピアソン流に検定の有意水準 $p < 0.05$ を設定することを考えると、この仮説の下で 0.05 より小さくなるところは、2 回連続で目の数を当てたところである。そこで、この時点で仮説「目の前の人物は超能力者ではない」は棄却され、目の前の人物は超能力者であると認識されないといけない。しかし、多くの人は 2 回当てても目の前の人は超能力者であるという真実は受け入れがたいようである。これは、おそらく、自分や周りの人になに能力が突然 5% の水準では受け入れられない、ということである。5% の出現率を出現割合に置き換えると、この感覚は受け入れやすい。集団中 100 人中 5 人超能力者がいることになると、大学には大勢の超能力の持ち主がいることになるからである。しかし、ここで計算された確率は、連続して当てる確率なのである。それでも、この場合で「めったに起こらない確率」の一般的な感覚として、5% が多すぎることになる。この感覚を多くの学生がもっているにも関わらず、講義室から巣立って研究論文を書く段には自身の実験結果が $p=0.051$ で「惜しい」と言ってみたり、サンプルサイズの不足や実験誤差の多さやたまたまなど様々な理由を並べ立てて研究仮説の立証が「たまたま」できなかったと思いたい大人になる。さて、この多くの学生（だけではないと思うが）が陥る、「研究仮説」信奉を防ぐために、フィッシャーはできる限り客観的に仮説を検証する指標として p 値を提案し、帰無仮説を棄却する証拠の強さの指標とした。フィッシャーの p 値は、帰無仮説のもとで得られたデータがどれくらい weird (奇妙な、極端な) であるかを判断する定量的指標ではない。しかし、研究者としては研究仮説が支持できるかどうかのほうに関心があるのは当然であり、さらに、帰無仮説が支持されるかどうかの定量評価よりも、支持されるべきかどうかの「意思決定」が求められる場面が実際には多い。つまり、どのくらい p 値で帰無仮説を棄却したらよいかの基準が必要になった。そこで、フィッシャーの帰納的推論をもとにした仮説検定の理論は受け入れがたかった。それに加え実務的には「仮説を棄却す

ること」より「仮説を立証すること」の方が責務であり、そのためにどのくらいの規模の実験や研究を行えばよいか、ということは、特に資本主義の下で人を対象とする研究を行う上では重要な課題となっていたのは前稿¹⁾でも述べた通りである。そこで、検証したい仮説を「対立仮説」として「意思決定」を行う検定理論をネイマンとピアソンが提案したわけである。このネイマン—ピアソン流検定理論の構築により、もともと帰無仮説のもとでのみ考えていたフィッシャーが提案した p 値を、対立仮説と帰無仮説のそれぞれのもとでデータが観測される確率を考える必要ができたため、二つの仮説それぞれのもとで計算される p 値を区別するために、特に帰無仮説を棄却する基準とする確率を α , **significance level** 有意水準、と定義され、検証した仮説を立証するのに十分な研究のサイズ (サンプルサイズ) を計算することが可能となった。その理論に基づき、現在の仮説検証型研究の計画と実施の「定型」とそれに基づく様々な「規定」、例えば、臨床試験のための統計的原則 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9)¹³⁾ や CONSORT¹⁴⁾, SPIRIT¹⁵⁾, SAMPLE¹⁶⁾ などの科学雑誌への研究報告を行う際の reporting guideline などが定められ、特にヒトを対象とした研究を行う上で科学者たちが理解しておかなければならない必須事項となっている。ただし、繰り返しとなるが、当初フィッシャーの提案した検定の p 値が仮説支持の強さの定量指標だったのに対し、ネイマン—ピアソン流での p 値は、対立仮説というもう一つの「モデル」のもとでの確率も計算するため、仮説支持の定量指標ではなく、有意水準という基準を設けることで帰無仮説を採択できるかどうかを判断するための指標となった。

また、フィッシャーとネイマンの考え方は、先に述べた p 値の解釈も実は異なっている。現在多くの教科書で採択されている「無限の実験から得られた標本からの母集団への推論」という前提に、フィッシャーの定義した確率、 p 値、は縛られない¹⁷⁾。私の個人的経験からも述べたように、「無限の繰り返し実験」は多くの科学者には理解できないし、現実にも全くそぐわないため、フィッシャーはこの前提を「誤謬 (fallacy)」である、と切り捨て、科学においては目の前にある「唯一のサンプル」から何が言えるかが重要であり、架空の繰り返しのサンプリン

グに依存するのではなく、観測されたデータの性質（補助統計量など）に条件付けた推論を行うべきだと論じている¹⁷⁾。ただし、ネイマンの弟子であったレーマン¹²⁾によれば、特にピアソンは両者の考えに中立な立場を表し、双方の理論の欠点を補うように統計学的仮説検定の統一的理論を構築することが可能であるとしている。現代では、帰無仮説の下で計算された p 値は帰無仮説棄却の証拠の強さとして扱いながら、有意水準を設けることで仮説を支持する判断の誤りをコントロールするために仮説検定を行っている研究者が多いように感じる。

2.3 主な指標とベイズ流検定との違い

前節で述べたように、フィッシャー流とネイマン流の p 値の解釈が異なっていたことには始まり、統計学的仮説検定の指標を理解するのは難しい。例えば、 p 値に関しては、前述のように、ネイマン—ピアソン流では対立仮説のもとでデータが観測される確率と区別するために別名が α エラー（さらなる別名が第1種の過誤、FPR: False Positive Rate, 偽陽性率など）と呼ばれるようになった。これらは、繰り返しの説明となるが、帰納的に棄却したい仮説、つまり、今検証を行いたい研究仮説の裏（反対）の仮説、のもとで、観測されたデータがそれ

より得られる確率が低い極端な状況のすべてが得られる確率と定義される。帰納的概念の理解も難しいが、その概念の下で定義された指標に複数の呼び名があるだけで混乱をきたすのに、さらに混乱を助長させた要因は、仮説を棄却するかしないか判断するための α エラーの最大値、つまり閾値のことを有意水準 (significance level) という呼び名にしてしまったことにあると考える。「有意 significance」という言葉は、あたかも、今検証した仮説が「有意」であるかのように、多くの人（おそらくフィッシャー含む）に誤解させてしまった。この点については次章にてさらに述べたい。さて、フィッシャー流の検定では、帰無仮説のことだけ考えればよいので、 p 値以外に定義される指標はないが、ネイマン—ピアソン流の検定では対立仮説、つまり今検証したい仮説のもとでの状況を考える必要が生じる。対立仮説の下で誤って帰無仮説を採択してしまう確率を β エラー（別名：第2種の過誤、FNR: False Negative Rate, 偽陰性率など）と呼び、 $1-\beta$ エラーが、検出したい研究仮説が正しいもとで正しく仮説を採択できる確率となるため、検出力 (Power) とよぶ。これら指標の定義と関係は (図2) にまとめた。残念ながら α と β は両方小さくすることはで

事実 fact

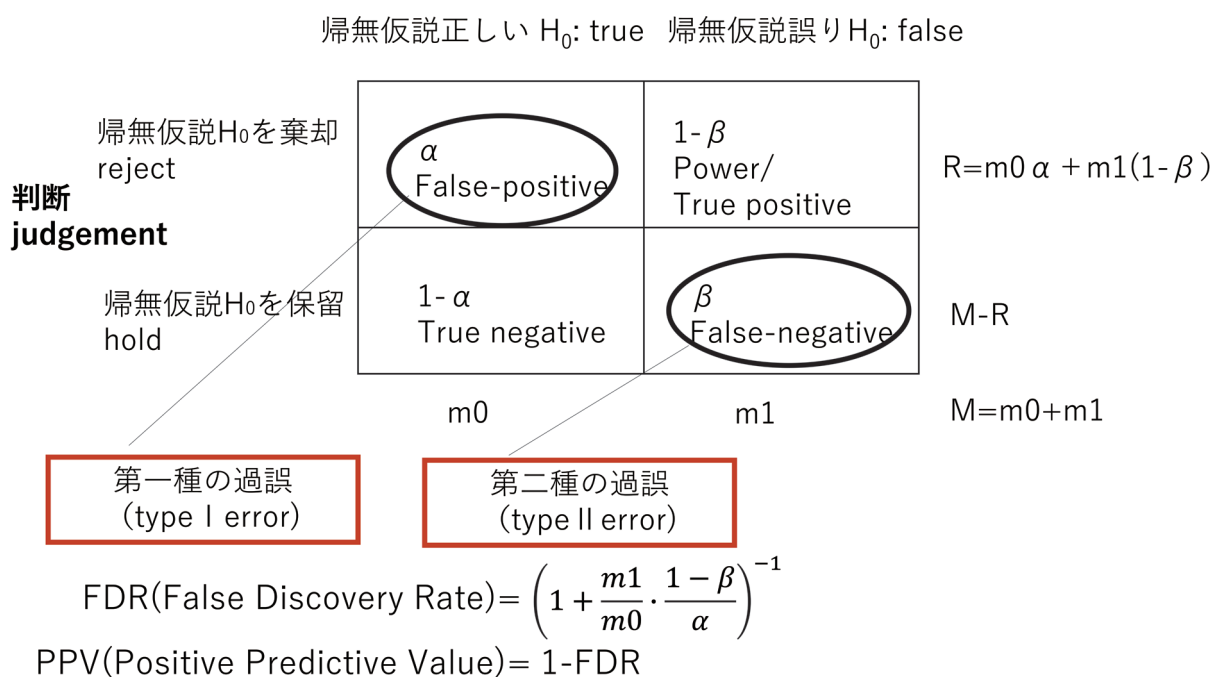


図2 仮説検定の主な指標

きない。一般的には帰無仮説を棄却するリスクを最小にとどめる α と β のバランスが選択される。超能力者の例であれば、目の前の人物が超能力者ではない、という仮説が棄却されたからといって、おそらくそれで何かしらの被害にあう人はおらず、むしろ、超能力者であるという仮説が真のときその仮説が棄却されてしまった方が、例えばそれで生計をたてている人やその人と利害関係にある人などの経済・社会的リスクを伴う可能性が高い。つまり、超能力者の例では、帰無仮説を棄却する有意水準をそれほど低くする必要はなく、むしろ、真に超能力者であった場合の仮説を検出できる確率 ($1-\beta$ エラー) を高くするために、有意水準は高めに設定すればよい。しかし、多くの医学研究では、帰無仮説を「治療 (や薬) の効果はない」と置くことが多い。帰無仮説が誤って棄却されると、効果のない、たいていは大なり小なりむしろ有害な治療を効果のあるものとして世の中に出すことになる。つまり、誤った棄却は社会的に非常に高いリスクを負っている。このような場合は有意水準は可能な限り低く設定しておくことが望ましいが、逆に帰無仮説が真ではない場合、効果がある治療法を世の中に出さないことも社会的な損失が大きくなるため、 α エラーと β エラー設定のさじ加減が重要となる。ここで、研究者によって α エラーと β エラーを勝手に決めてもよいことになってしまうと、また主観の問題が議論されるため、ある程度の社会通念的な決めごととして、 α エラーは 0.01 か 0.05 (計算機が発展するより以前は検定統計量の一覧表で示されているのが多くの場合この数値だったことにもよる¹⁸⁾)、 β エラーは、検出力 ($1-\beta$) を 0.8 ~ 0.9 くらいにするように、0.1 ~ 0.2 ほどに設定されることが推奨されているが、データが測定されるより前に決定されることが守られていれば、データ解析後の意思決定 (decision making) に主観は入らないので、本来は両エラーともに前述のように状況によって吟味され決定されるべき数値である。

フィッシャーは、できる限り研究仮説の支持に主観が入らない科学的な方法として帰納的推論に基づく検定を提案したのであるが、この「できる限り主観を排除して科学的仮説を検証する」考えは、当時流行のリバイバルがきていて、今日では臨床試験の判定にも利用されるようになった「ベイズ流」の仮説検定や推論には真っ向から対立する思想であった¹²⁾。ベイズ流仮説検定は、未知のパラメータや仮説に対して、ベイズの定理を用い事前

の信念 (事前確率) をデータから事後確率へと更新することで意思決定を行う理論である。今研究仮説が一つのパラメータ θ で決まるとする。その場合、まず θ に対して事前確率 $P(\theta)$ を割り当てる。データ r が観測されると、ベイズの定理を用いて、そのデータが得られたという条件の下でのパラメータの確率、すなわち事後確率 $P(\theta|r)$ を以下のベイズの定理から導出する。

$$P(\theta|r) = \frac{P(\theta)P(r|\theta)}{P(r)} \quad \dots (1)$$

ここで $P(r|\theta)$ がパラメータ θ のもとでデータ r が観察される確率、つまり尤度と定義される。すべての意思決定は、この (1) 式から導出された事後確率によって行い、 p 値の計算は行わない。仮説、つまりパラメータの設定はいくつおいてもかまわないが、ネイマン・ピアソン流と異なり、帰無仮説と対立仮説のような分類はせず、すべての仮説を対等 (equal footing) に扱う。基本的には事後確率が高い仮説を選択するが、どの仮説の事後確率も事前確率からの更新がない場合 (一般的には無情報で 0.5 に近い場合)、いずれの仮説も正しいと判断できないと結論付けることもできる。今、帰無仮説でのパラメータが θ_0 、対立仮説が θ_1 であるとして、二つの仮説の比較は事後分布の比で評価できるが、事前確率が異なることも考慮すると次のような指標で評価することになる。

$$BF = \frac{\frac{P(\theta_1|r)}{P(\theta_0|r)}}{\frac{P(\theta_1)}{P(\theta_0)}} = \frac{P(r|\theta_1)}{P(r|\theta_0)} \quad \dots (2)$$

ここで、BF はベイズ因子 (Bayes Factor) と呼ばれ、(2) 式から各仮説における尤度の比になることがわかる。BF > 1 で対立仮説の方が帰無仮説よりデータをよく説明している、BF < 1 で帰無仮説の方が対立仮説よりデータをよく説明している、と解釈する。つまり BF の値が 1 から乖離しているほど、対立仮説あるいは帰無仮説を支持する確信度があがる。

このように、ネイマン・ピアソン流の仮説検定が、帰無仮説の棄却に重点を置く意思決定の手段であるのに対し、ベイズ流仮説検定は「どの仮説がもっとも確からしいか」ということを決定するための合理的方法とみなすことができる。3つの検定の特徴は (表 1) にまとめた。仮説を検証するという目標は同じでも、目的含め様々な

表1 3つの検定の考え方

	フィッシャー	ネイマン-ピアソン	ベイズ
主な目的 (Goal)	仮説の妥当性の検証	仮説選択の意思決定	信念の更新と仮説選択
必要な仮説数	1つ (帰無仮説のみ)	2つ以上 (帰無仮説と対立仮説)	2つ以上
確率 (p値など) の解釈	データを見る前の 「極端 (奇妙・奇抜) さ」	長期反復を行った場合の 「エラー率」	データを見た後の 「仮説の確からしさ」
p値の役割	p: データとモデルの 矛盾の程度	α : 意思決定のための閾値	使用しない
長所 (強み)	客観的な科学的判断	汎用性の高い客観的かつ機 械的意思決定	直感的で論理的な 意思決定
短所 (弱点)	研究サイズを見積もれない、 意思決定ができない	難解で誤用が多い 論理的には矛盾した意思決 定が可能	事前確率の設定次第では主 観的判断が可能

点で違いがあることがわかる。

2.4 検定の多重性の問題

特にネイマン-ピアソン流に「無限回検定を繰り返した場合」という前提で p 値の確率的解釈をしているところにより混乱する概念が、**検定の多重性**の問題である。これは、検定を帰無仮説が真の下で「何回か」つまり、例えば2回独立に繰り返した場合に、1回の検定で間違っ

て帰無仮説を棄却する確率を 0.05 とすると、2 回とも間違っ

て棄却する確率は

0.05 (1 回目の検定で間違える確率) + 0.05 (2 回目の検定で間違える確率) - 0.05 × 0.05 (2 回とも間違った確率)

= 1 (全事象) - 0.95 (1 回目で間違えない確率) × 0.95 (2 回目でも間違えない確率)

= 0.0975

と 0.05 より大きくなってしまうため、有意水準 α を検定回数に合わせて調整が必要、ということである。この、帰無仮説が真の状態の下で複数回の検定のうち少なくとも 1 回は帰無仮説が間違っ

て棄却される確率を、**Family-Wise Error Rate (FWER)** と呼び、FWER を調整する方法を多重比較法という。FWER の計算として最も単純な例としてすべての検定が独立な場合は、一般に n 回検定をすれば全事象から n 回間違えなかった確率を引けばよいので、 $FWER = 1 - (1 - \alpha)^n$ となる。例えば、1 回あたりの有意水準を 0.05 とすれば、3 回検定すると約 0.143、10 回であれば約 0.4 つまり、5% のエラー率に抑えていたと思っていたら 40% もの確率で 10 回検定すれば少なくとも 1 回は間違えて棄却されてしまうということである。実際的な問題としては実験を独立に複数回行うという状況はほとんどなく、同じような仮説のもとで条件を少しずつ変えて複数回行ったりするので、先の計算で仮定としておかれた「検定間が独立」というのは非常に強い仮定である。さらに、ある程度研究が進むと、すべての観測変数や実験条件が、同じ帰無仮説に従っているという強い仮定もあまり現実的ではない。特に疾患関連遺伝子を探索するような研究で、候補遺伝子領域に複数のマーカー多型を検定したい場合や全ゲノム解析を行っている場合は、すべての遺伝子座が対象とする疾患に関連がない、かつ、マーカー間に相関はない、という仮定は多くの場合非現実的すぎる。そこで、1 回あたりの有意水準を検定回数で割る **ボンフェローニの補正**は、この検定間独立の仮定が成立しない場合でも FWER を有意水準以下に抑えるように考えられた方法であり、特に非常に多くの遺伝子と疾患との関連を測定する際に生じる多重性の問題を克服するためによく用いられる。ただし、検定間に相関がある場合でもエラー率を抑えるように設定されているため、検定する仮説の数が多くなると検出力が低下し、状況によっては非常に厳しい水準となる。そこで、この欠点を補うようなボンフェローニの方法を改良した手法も提案されているが、FWER の調整を行っている限り、すべての遺伝子座 (あ

るいは遺伝マーカー) が疾患と関連がない, という包括帰無仮説の仮定は緩和されない。この問題に対応するために用いられるようになったのが, False Discovery Rate (FDR) を調整する方法である。FDR は帰無仮説と対立仮説の状況が混在しているもとで (この状況がフィッシャーの考えとしてはありえない状況であるが), 帰無仮説が棄却される検定のうち間違っただけで帰無仮説を棄却してしまう確率であり, (図 2) に示したように α と β が固定されると帰無仮説に従うものと対立仮説に従うものの比の関数になっていることがわかる。つまり, FDR を調整するためには, 例えば遺伝子関連研究であれば, 対象とした遺伝マーカーのうちどのくらいの割合で真に疾患と関連するマーカーが含まれているか事前にわかっておく必要がある。FDR は, 臨床検査において, 調べた検体のうち真に陽性である場合が対立仮説に従うものとすれば, (1-陽性的中率 (Positive Predictive Value: PPV)) に相当する。臨床検査における陽性的中率は集団中の有病割合に影響される, ということは検査学や疫学分野ではよく知られていることである。この, 有病割合や測定領域における疾患関連遺伝子の割合をベイズ流の「事前確率」とすることで, FDR や PPV の推定が自然になるため, α エラーや β エラーと異なり, ベイズ流の推定と調和することが多い。その場合, 事前の有病割合などの設定が頻度論者からの懸念点である「客観的な意思決定」の妨げとなる。例えば Kuchiba ら¹⁹⁾ は, 遺伝子の疾患関連候補領域の選択に, FDR により検定の多重性を調整するケース・コントロール 2 段階サンプリングデザインを提案したが, その場合でも測定する遺伝マーカーに真に疾患と関連しているものがどの程度含まれているか, という「事前情報」により, 関連を検出するための必要サンプルサイズやデータから推定される FDR 自体影響される, つまり間違っただけで事前情報による不十分な調整により研究の結論が大きく影響されることが示されている。そこで結局は, 仮定がかなり厳しい (あるいは完全に非現実的) とわかっていても, 多くの研究で FWER の調整により統計学的な意思決定を行う場合が多い。この多重性の問題も, まだ解決していない研究段階の問題の一つである。FWER の調整に関する方法の詳細については, 永田ら²⁰⁾などを参照されたい。

3. 統計的検定に関する課題と新しい方法

3.1 p 値への誤解・誤用

前章で述べたような検定の理論の混在と難解さから, 長い間しばしば p 値は誤用され, 科学的結論を定量的に導くために提案されたにもかかわらず, むしろ有害であることを多くの研究者が批判あるいは論じてきた^{2-4, 21-26)}。アメリカ統計学会は, p 値への適正な使用と解釈に関する原則を 6 つまとめ, 声明として発表している^{21, 27)}。それらは以下のような研究者が陥りやすい p 値へのよくある誤解を解くためにまとめられた。

- ・ p 値は関連の強さや効果の大きさの指標である。
- ・ p 値は検証したい仮説の正しさの指標である。
- ・ p 値が有意水準を下回っているか上回っているかのみで, 科学的判断や結論が導き出せる。
- ・ 何より p 値が重要であり, 検定で有意となった結果のみ示すことが大事である。
- ・ 統計的に有意であることが, 科学的にも有意である。

これらが誤解であることは, 2 章での仮説検定の説明でご理解いただいたことと思う。しかし, 大学などの教育機関での教育方法に工夫をしても, 科学雑誌の投稿規定や投稿基準に注意喚起を含めるだけでなく, 統計学的検定を行うことを禁止する雑誌まで出現しても, p 値の誤用は続いている。

3.2 新しい方法～ベッティングスコア

先に述べたように, p 値の誤用が生じやすい原因の一つが, 研究者という人種がどうしても自分の仮説を証明することに人生をかけていることにあるとすれば, 検証したい仮説が真である「証拠の強さ」を素直に指標にしたほうが, 研究者にとって受け入れやすいしわかりやすいであろう。そこで最近提案されたのが, ベッティングスコア, e 値 (e-value)²⁸⁾ に基づく仮説検定である。e 値は, 帰無仮説の下での期待値が 1 以下である非負の確率変数 (e-variable) が実際に観測されたデータから得られる値²⁹⁾と定義される。e 値の概念は歴史的にそこまで新しくなく, おそらく原案としては Levin による 1976 年の論文³⁰⁾にさかのぼるとされている³¹⁾が, 2011 年頃から複数の研究者により一般化が試みられ, ここ数年急速な発展を遂げている。その先駆けとなった Shafer²⁸⁾による e 値の概念は, 「賭けによる検定 (Testing by Betting)」という, 帰無仮説に対する賭けとして統計的検定をモデル化したもので, 以下の基本的な手順による。

1. Sceptic (懐疑論者) は帰無仮説 H_0 のもとで期待値が 1 となる非負のペイオフ関数 S を宣言する。これは、1 ドルの元手で帰無仮説に対して賭けを行うことに相当する。
2. Reality (現実) は結果 y を返す。
3. Sceptic の資本は $S(y)=e$ 値倍になる。これはデータが得られた後の最終的な手元資金が e 値倍に増えたことを意味する。例えば e 値が 20 で元手が 20 ドルに増えたことになる。

つまり、 e 値 (=ベッティングスコア) が大きいほど帰無仮説が正しくない強い証拠が得られたことになる。帰無仮説が正しい (=公正な賭けである) 限り、どのような賭け戦略を用いても長期的には資金を増やす (=期待値が 1 を超える) ことはできない^{31,32)}。 e 値により p 値が抱える多くの課題を解決することが期待されている。まず、研究実施期間内で α エラーをコントロールしなければならない、例えば臨床試験において中間解析を行わなければならないような状況でも、 e 値を用いた検定は途中の結果を見てデータ収集を止めたり、証拠が不十分な場合に追加でデータを集めたりすることが第 1 種の過誤 (誤認) を増大せずに行える³²⁾。また、複数の独立した研究から得られた e 値は、単にそれらを掛け合わせるだけで全体の証拠を統合できる。この乗法性はメタアナリシスを行う状況で非常に便利である。計画的な研究だけでなく、探索的・機会主義的に行われた研究の e 値も単純に掛け合わせることで、全体の証拠を正しく統合できる。これは p 値の統合 (例: フィッシャーの方法) よりも概念的に単純かつ強力である。 e 値 ε に対して $1/\varepsilon$ を計算すると、それは「保守的な p 値」として機能することもわかっている^{31,33)}。例えば $\varepsilon > 20$ であれば、対応する p 値は 0.05 未満であることが保証される。つまり、 p 値で示された結果との解釈の比較を行うこともできる。帰無仮説と対立仮説がともに単純な (単一の分布からなる) 場合、 e 値は一般化された尤度比あるいはベイズ因子とみなすことができる。最適な e 値の導出は、情報理論における概念、特にカルバック・ライブラー (KL) ダイバージェンスと情報射影に深く依存しており、Grünwald ら³¹⁾ によって特定の KL ダイバージェンスを最小化する確率分布間のベイズ因子として最適 e 値が特徴づけられることが示されている。複合帰無仮説の場合は通常ベイズ因子は必ずしも e 値の条件 (期待値 ≤ 1)

を満たさないため、注意が必要である。また、一般化普遍推論 (Generalized Universal Inference) から導出される GUE 値が、リスク最小化量を対象とした複数の検定を統合するために利用されており、例えば分位点回帰における変数選択など、複雑な問題にも応用されている³⁴⁾。

このように e 値に基づく検定は理論的に優れているものの、実践への導入には障壁が存在する。 e 値検定は、科学全体として見れば (特にメタアナリシスを通じて) より少ないデータでより堅牢な結論を導く可能性がある。しかし、個々の研究者にとっては、考える最悪の状況、例えばエフェクトサイズの最小値、測定誤差の最大値など事前に想定される設定の最も悲観的な状態、に備えて従来の固定サンプルサイズの検定を行う場合よりも大きなサンプルサイズを見積もる必要が生じることがある。このため、個人のインセンティブと全体の利益が相反し、新しい手法の採用が進まない「コモンズの悲劇」が生じる可能性がある。しかしながら e 値を応用した検定は、現在の統計的実践におけるいくつかの根本的な欠陥に対処し、より信頼性が高く、透明性のある科学の実現に貢献する可能性を秘めている。それは、頻度論的保证を維持しつつ、ベイズ的な要素 (事前情報や証拠の更新) を取り入れることを可能にする、統一的な推論の枠組みへの道を開くものである。

3.3 検定に代わるそのほかの代替手法

e 値に類似した既存の指標としては、 s 値 (情報量) がある。これは p 値を情報量として解釈するために対数変換したもので、一般に $s = -\log(p)$ と定義される。 s 値は e 値と異なり確率変数ではない。ただ、 e 値同様に「公正なコインを投げ続けてすべて表が出る回数」のような解釈が可能である。例えば $s=4.3$ であれば、コイン 4 連続表程度の驚き、となる。しかし、前述の超能力者の例のように、この驚きには状況と個人差があるという点で p 値の解釈となら変わりはしない。

また p 値の誤認と誤用に関して古典的には、統計学的検定をやめて (あるいは同時に) 推定の結果から科学的な判断を行うべきである、という教育的指導が行われてきた。私もこの意見には強く同意する。例えば、ケース・コントロール研究において、疾患と要因 (例: 肺炎と大気汚染や喫煙など) との関連の有無を仮説検定の p 値のみで議論するのではなく、関連の強さの推定値としてオッズ比を推定することで、公衆衛生学的観点からの疾

患原因の排除や分子生物学的視点からの病因解明につながるような結果の提示が可能となる。しかし、多くの研究者にとって、もしかすると統計学的推定を理解し、使いこなすことは検定よりさらに難しいのかもしれない。また、推定方法と解釈の理論的背景も検定同様に、フィッシャー、ネイマン・ピアソン、ベイズ、とそれぞれ異なる。この点に関してはフィッシャーの fiducial 推論と合わせて次稿に解説を譲りたい。

4. まとめ

本稿では統計的仮説検定の理論について、歴史的流れから現代の最新の研究について概説した。仮説検定の考え方がネイマンとピアソンによって手順を機械化・定式化したことにより広く一般に利用されるようになったことは、様々な分野での科学的進歩に貢献したことは間違いない功績である一方で、誤用や誤認という弊害も広めてしまった。多くの統計家が、統計学分野以外の研究者に p 値の誤用（あるいは悪用）をしないように、どうしても「～してはいけない (Don't ~)」という、否定形で色々なことを伝えてしまう傾向が強いように思う。この否定形思考も、「コモズの悲劇」の原因となる、新しいことを受け入れたくない脳の機械的思考の定着や統計的検定への深い理解への妨げとなっているように感じている。方法を提案する役割であるはずの統計学者も問題解決のための前向き思考にならないといけない。資本主義思想に基づく生産性向上や規制科学的な意思決定のためのみならず、科学的探究の過程で仮説検証が必要な研究において、研究者間で建設的かつ効率的議論を可能とするために客観的な定量指標は不可欠である。現在当たり前のように研究者が用いている p 値もいつか他のよりよい指標に代わるかもしれないし、そもそも仮説検証の手段自体が仮説検定ではない全く別のものになっているかもしれない。そういうことも頭の片隅に置きながら、現時点で最もコンセンサスが得られている方法として研究仮説の探索や検証に仮説検定という手段を用いることができるようになれば、研究結果から見える景色も変わるのではないだろうか。

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、原稿に貴重なコメントをいただきました東

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。また、本文中で使用させていただいた超能力者の例題は、恩師である故大橋靖雄教授の講義資料で使われていたものを田中が一部改変して講義にて使用させていただいており、この場を借りてあらためて深謝申し上げます。

利益相反

申告すべき事項なし

引用・参考文献

- 1) 田中 紀子. 生物統計学 (I) —その歴史と医学分野への貢献—. *MHC* 32(2):68-79, 2025.
- 2) Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician* 73:1-19, 2019.
- 3) Halsey LG. The reign of the p-value is over: What alternative analyses could we employ to fill the power vacuum? *Biol Lett* 15(5):20190174, 2025.
- 4) Baker M. Statisticians issue warning over misuse of P values. *Nature* 531(7593):151, 2016.
- 5) Ashkanasy NM, Dorris ADY. Emotions in the workplace. *Annual Review of Organizational Psychology and Organizational Behavior*, (4):67-90, 2017.
- 6) Türk E, Özhan E. Analyzing factors influencing vocational high school IT program students' university choices using association rule mining. *European Journal of Engineering and Applied Sciences* 7(2):135-142, 2024.
- 7) 竹内 啓, 広津 千尋, 公文 雅之, 甘利 俊一. *統計学の基礎 II*. 東京: 岩波書店, 2003.
- 8) 竹内 啓, 大橋 靖雄. *入門現代の数学【11】 統計的推測 - 2 標本問題*. 東京: 日本評論社, 1981.
- 9) Cox DR, Hinkley DV. *Theoretical statistics*. Taylor & Francis, 1979.
- 10) Fisher RA. *Statistical methods and scientific inference*. Oliver and Boyd, 1959.
- 11) Rao CR. *Linear statistical inference and its applications*. 2d ed. 2002.
- 12) 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.
- 13) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. Statistical principles for clinical trials e9. https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf Updated 1998.
- 14) Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, et al. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-

- outcomes 2022 extension. *JAMA* 328(22):2252–2264, 2022.
- 15) Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, et al. Guidelines for reporting outcomes in trial protocols: The SPIRIT-outcomes 2022 extension. *JAMA* 328(23):2345–2356, 2022.
 - 16) Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: The “statistical analyses and methods in the published literature” or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud* 52(1):5–9, 2015.
 - 17) Fisher R. Statistical methods and scientific induction. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 17(1):69–78, 1955.
 - 18) E.L. Lehmann, Joseph P. Romano. *Testing statistical hypotheses*. 4th ed. Switzerland: Springer Cham, 2022.
 - 19) Kuchiba A, Tanaka NY, Ohashi Y. Optimum two-stage designs in case-control association studies using false discovery rate. *J Hum Genet* 51(12):1046–1054, 2006.
 - 20) 永田 靖, 吉田 道弘. 統計的多重比較法の基礎. サイエンス出版社, ii, 187p, 1997.
 - 21) Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose. *The American Statistician* 70(2):129–133, 2016.
 - 22) Mansournia MA, Nazemipour M, Etminan M. P-value, compatibility, and S-value. *Global Epidemiology* 4:100085, 2022.
 - 23) Morimoto R. Stop and think about p-value statistics: Fisher, neyman, and E. pearson revisited. *Annals of the Japan Association for Philosophy of Science* 30:43–65, 2021.
 - 24) Berner D, Amrhein V. Why and how we should join the shift from significance testing to estimation. *J of Evolutionary Biology* 35(6):777, 2022.
 - 25) McShane BB, Gal D, Gelman A, Robert C, Tackett JL. Abandon statistical significance. *The American Statistician* 73:235–245, 2019.
 - 26) Greenland S. Invited commentary: The need for cognitive science in methodology. *Am J Epidemiol* 186(6):639–645, 2017.
 - 27) 佐藤 俊哉. 日本計量生物学会 翻訳. 統計的有意性と p 値に関する asa 声明. <https://www.biometrics.gr.jp/news/all/ASA.pdf>. Updated 2017.
 - 28) Shafer G. Testing by betting: A strategy for statistical and scientific communication. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society* 184(2):407, 2021.
 - 29) Wang R. The only admissible way of merging arbitrary e-values. *Biometrika* 112(2):asaf020, 2025.
 - 30) Levin LA. Uniform tests of randomness. *Soviet Mathematics Doklady* 227(1):337–340, 1976.
 - 31) Grünwald P, de Heide R, Koolen W. Safe testing. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 86(5):1091–1128, 2024.
 - 32) Clerico E. On the optimality of coin-betting for mean estimation. *International Journal of Approximate Reasoning* 187:109550, 2025.
 - 33) Hemerik J, Koning NW. Choosing alpha post hoc: The danger of multiple standard significance thresholds. *arXiv preprint arXiv:2410.02306* 2024.
 - 34) Dey N, Martin R, Williams JP. Multiple testing in generalized universal inference. *Statistics & Probability Letters*: 110559, 2025.

略語一覧

AI: Artificial Intelligence
 BF: Bayes Factor
 FDR: False Discovery Rate
 FNR: False Negative Rate
 FPR: False Positive Rate
 FWER: Family-Wise Error Rate
 PPV : Positive Predictive Value

Introduction to biostatistics — Modern and Classical Approaches to Statistical Hypothesis Testing —

Noriko Tanaka¹⁾

¹⁾ Dept. Biometry and Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Fukushima Medical University

The long-standing paradigm of Null Hypothesis Significance Testing (NHST), a hybrid of Fisherian and Neyman-Pearson theories, is facing intense criticism for its role in the “reproducibility crisis.” Widespread misuse, for example, interpreting a non-significant p-value as proof of “no effect,” and questionable research practices such as p-hacking, have undermined the reliability of scientific findings. The American Statistical Association and a broad coalition of scientists have called for a move beyond rigid “statistical significance” thresholds. In this manuscript, I first explain the basic concepts of statistical testing and the “p-value,” and then discuss why its limitations are now being discussed. Additionally, I introduce “e-values” and “testing by betting” which would be a powerful alternative framework to “p-value”.

Key Words: statistical inference, null-hypothesis significance testing, p-value, e-value, testing by betting

2026 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

基礎知識：認定制度筆記試験問題の解説とポイント整理 — HLA 分子の役割編 —

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の認定制度委員会が実施する筆記試験は、HLA 検査技術者・HLA 教育者、組織適合性指導者受験者の必須事項であるが、毎年大会開催時に本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. 2025 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様に全 50 問で構成される。2024 年度より模擬試験はペーパーレス化しており、問題配布および回答収集は 2025 年度も Google フォームを用いた。結果分析は制限時間内の回答送完了分についてのみ行った。

2025 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、試験報告として解説を掲載している。今回の得点分布については二峰化が前年よりも顕著となっている²⁾。要因としては、2025 年度より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。低正答率問題は 12 題であり、昨年に引き続き減少傾向にある。

しかしながら、今回の低正答率問題の分野に焦点を当てると、昨年と同様に HLA 関連分子の構造や機能などに関する「HLA 学」の基礎事項における低正答率が示

された。そこで本年は、HLA 分子に関する基礎問題を中心に、理解しておいて頂きたい基礎知識 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。関連知識の整理の機会となれば幸いである。

3. 2025 年度認定制度模擬試験 低正答率問題

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. タパシン

正解：a. 正答率 24.7%，代表的な誤答：e. (30.3%)

解説：本問題では HLA クラス I、クラス II それぞれの抗原提示の過程についての知識が理解、整理できているかが問われている。設問文は小胞体内でのクラス I 関連分子について問うているので、無関係の選択肢を 1 つ選ぶのみでよい。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が、クラス I 分子には無関係であることから、これが本問の正解となる。

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、分子シャペロンである選択肢 b. カルネキシン、c. Erp57 の結合により構造が安定化する。

受付日：2026 年 7 月 4 日、受理日：2026 年 7 月 4 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

一方、プロセッシングにおいて選択肢 d. TAP により細胞質から小胞体内に輸送されたペプチドは、e. タパシン (tapasin) の作用により効率よくクラス I 分子に結合し、ゴルジ体へと向かう。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。表 1 を参照されたい。

問題 37. NK 細胞受容体が認識する分子に関して、誤っているものを 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：NK 細胞受容体（以下 NK 受容体）のリガンド分子となり得る MHC、および MHC 関連分子についての

問題である。MHC クラス I 分子は NK 受容体リガンドとして機能するが、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、以前よりタンパク分子としての発現は認められていない。なお、2020 年には mRNA での発現が報告されているが、タンパク分子の発現や 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。なお、選択肢 a.～c. および e. に対応する NK 受容体サブタイプとの関係については表 2 を参照のこと。また、代表的な誤答 e. ULBP1 については、併せて問題 5 の解説も参照されたい。

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

表 1 HLA クラス I、クラス II 分子の抗原提示に関する特徴のまとめ

項目	HLA クラス I 分子	HLA クラス II 分子
抗原ペプチドの由来	内因性（細胞内）	外因性（細胞外）
ペプチドとの結合時局在	ER（小胞体）	MIIC（後期エンドソーム）
関連因子	カルネキシン, Erp57, TAP, タパシン	インバリアント(Ii)鎖, CLIP, HLA-DM, HLA-DO, カルネキシン
提示先	CD8 T細胞	CD4 T細胞
主な役割	感染細胞・腫瘍の排除	免疫応答の調整・抗体産生

表 2 NK 細胞受容体とリガンドの特徴

リガンド分子	相互作用分子	作用の性質	抗原提示	生理的意義
HLA-C	KIR2DL1, KIR2DL2/3	抑制性	○	自己認識、NK細胞の自己細胞攻撃防止
HLA-E	NKG2A/CD94（抑制性） NKG2C/CD94（活性化）	抑制性／活性化	○	感染・ストレス時のNK応答調整
ULBP1	NKG2D	活性化	×	ストレス誘導性リガンド、腫瘍・感染細胞の認識
MICA	NKG2D	活性化	×	熱ショック・DNA損傷で誘導、腫瘍免疫で重要
MICB	NKG2D	活性化	×	ストレス応答、腫瘍・感染細胞の標的化
CD155 (PVR)	DNAM-1 (CD226)、TIGIT、CD96	活性化／抑制性	×	腫瘍免疫のチェックポイント

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年出題問題の改変バージョンである。図1では出題図を改変し解説を付加した。図中左からそれぞれ1, 2, 3は、NK受容体とそのリガンド分子の結合構造様式を立体的に示している。それぞれ上部の青と緑がNKG2ファミリー分子を、下部の濃淡の紫はリガンドであるMHCまたはMHCクラスI様分子を示しており、下部においては各リガンド分子で構造が大きく異なっていることがわかる。問題本文中に「MHC ま

たはMHCクラスI様分子」と示されていることから、ポイントとなるのは下部の構造であることが分かる。すなわち、NKG2リガンドであるMHCとその関連分子の特徴を理解していれば正答を導き出せる。表2, 3に示したリガンドの特徴を参照しながら各図の構造を確認すると、1のみ収容溝にペプチド（点線で囲んだ橙色）とみられる分子を挟み込んでおり、さらにはβ2ミクロglobulin（点線で囲んだ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（HLA-E）分子であると推測できる。2ではβ2ミクロglobulin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3にはα3ドメイン（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。以上のことより、推定された各

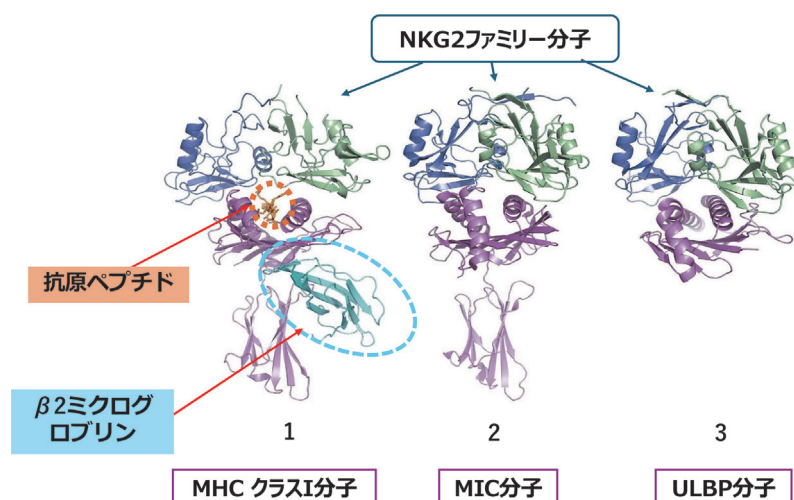


図1 NKG2ファミリー分子とMHCまたはMHCクラスI様分子との結合構造様式図

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様分子を示す。点線で囲んだ橙色で示す分子は内因性ペプチド、点線で囲んだ青緑で示された分子はβ2ミクロglobulin。

表3 NKG2ファミリーリガンド分子の名称と特徴

分子	構造	膜貫通・細胞質ドメイン	ペプチド結合
HLA クラスI	α鎖(1~3)+β2ミクロglobulin	○	○
HLA クラスII	α鎖+β鎖	○	○
MIC	α鎖(α1, α2, α3)	○	×
ULBP4,5	α鎖(α1, α2)	○	×
ULBP1,2,3,6	α鎖(α1, α2)	×	×

図の分子と選択肢における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最も適切な記述を 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、設問では HLA-クラス I 分子のシグナルペプチド（SP）配列について述べられている。一般的に、SP 配列は 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目を担っており、HLA 分子においても発現過程に必要な配列である。よって選択肢 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。これらの配列は HLA クラス I 分子が翻訳後修飾を受ける際に切断される。なお、クラス I 分子本体より切り離された SP のうち、HLA-A, -B, -C および G 由来のペ

プチドは、その 3 番～11 番残基の 9 アミノ酸配列を指して VL9 と呼ばれており（図 2）、うち一部の配列が選択的に HLA-E に結合するところで NK 細胞受容体（CD94/NKG2A など）のリガンドとして機能することが、最近報告されている³⁾。配列多様性については、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多様性が報告されている。

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は、これまで複数回にわたり筆記試験に出題されている基本的、かつ重要な項目である。胸腺での分化の過程では、T 細胞レセプター

	1	24
A*01:01:01:01	:MAVMAPRTLLLLLSGALALTQTWA	
B*07:02:01:01	:MLVMAPRTVLLLLLSAALALTETWA	
C*01:02:01:01	:MFVMAPRTLILLLSGALALTETWA	
E*01:01:01:01	:---MVDGTLTLLLLSEALALTQTWA	
F*01:01:01:01	:---MAPRSLTLLLLSGALALTDTWA	
G*01:01:01:01	:MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWA	

図 2 HLA クラス I 分子のシグナル配列例

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-E, -F は 21 個、HLA-G は 24 個のアミノ酸で構成される。各 HLA 分子のアミノ酸配列のうち、最上段、HLA-A と異なる配列について、黄色（HLA-B）、青（HLA-C）、紫（HLA-E）、赤（HLA-F）、緑（HLA-G）でハイライトした。赤枠で囲んだ配列は HLA-A, -B, -C および -G 由来のシグナルペプチドに存在する、VL9 と呼ばれる 3 番～11 番残基の 9 アミノ酸配列を示す。

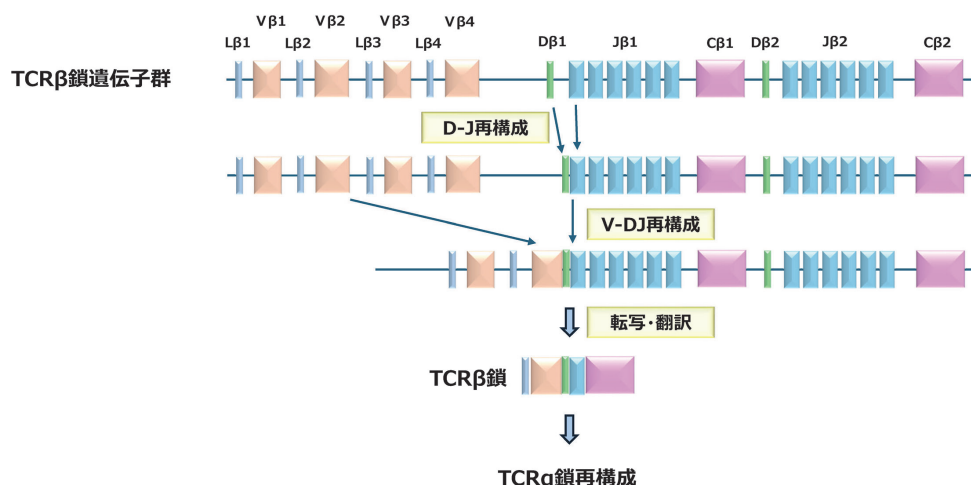


図3 胸腺における TCRβ 鎖の再構成模式図

$\alpha\beta$ TCR の場合、遺伝子再構成は先ず β 鎖において、D-J 連結の後に V-DJ 連結の順で VDJ 再構成が生じ、続いて α 鎖再構成が生じる。

(TCR) 遺伝子の中の可変部 (V: variable region), 多様性 (D:diversity), 結合 (J:joining) 遺伝子領域の再構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 鎖において, D-J 連結の後に V-DJ 連結の順で VDJ 再構成が生じ, 続いて α 鎖の V-Js 再構成が生じる (図3)。よって選択肢 d. の記述は誤りである。その他の選択肢はすべて正しい。約 4 割が選択した代表的な誤答である選択肢 c. については, T 細胞が胸腺における正の選択 (positive selection) を受けることで獲得する, 自己の HLA 分子が提示する抗原ペプチドの認識, すなわち「MHC 拘束性」を指している。

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。

- KIR グループ A ハプロタイプは抑制型 KIR の比率が高い。
- KIR2DS1, KIR3DS1 は KIR グループ B ハプロタイプに特徴的な KIR である。
- 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。
- 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。
- 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, A および B と呼ばれる 2 グループに大別される。各グループにおける遺伝子構成は, 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, 可変遺伝子よりなる。IPD (Immuno polymorphism database)-KIR⁴⁾によると, フレームワーク遺伝子は *KIR3DL3*, *KIR3DP1* (偽遺伝子), *KIR2DL4*, *KIR3DL2* の 4 遺伝子と定義され, 全てグループ A, B の両方に存在することから選択肢 d. の記述は誤りである。その他の記述は正しい。なお, グループ A ハプロタイプ内の遺伝子数や組み合わせは限定的であるのに対し, グループ B ハプロタイプでは多様性に富み (図4), 両者で現在までに 40 種以上の組み合わせが報告されている。

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。

- 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。
- インフォームド Consent 内容の検討。
- 所属先の倫理委員会への研究計画申請。
- オプトアウトの検討。

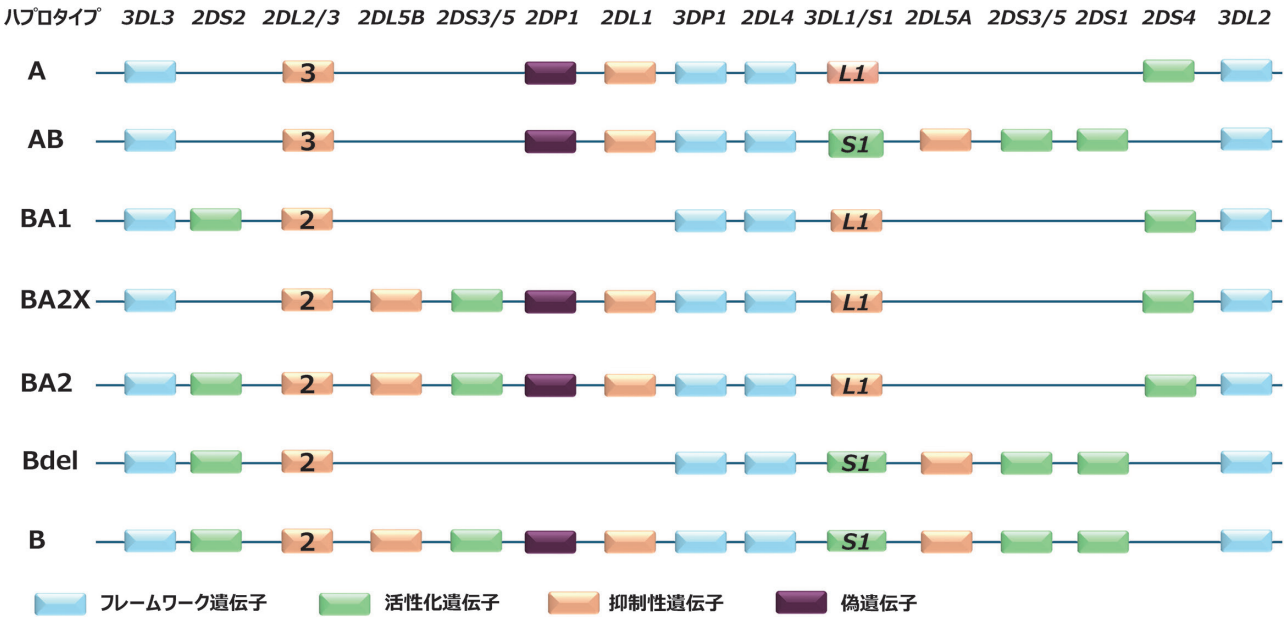


図4 KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptors) 遺伝子群のハプロタイプ構成 (文献4より改変)
図示した遺伝子中の数字はサブタイプを示す。水色で示したフレームワーク遺伝子のうち、3DP1は偽遺伝子に分類されるが、ここでは原因に従ってフレームワーク遺伝子であることを優先して示した。

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：本問は研究倫理における手続きについての問題で

ある。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」⁵⁾においては、研究以外の目的で採取した試料（検査残余検体等）を研究に用いる場合には、先ず選択肢 c. 所属先の研究倫理審査委員会に計画を申請し、

インフォームドコンセント
(Informed Consent)

インフォームドアセント
(Informed Assent)

オプトアウト
(Opt-Out)

対象者	判断能力のある成人または保護者	判断能力が不十分な未成年・患者 (例：小児等)	後ろ向き研究の対象者 (カルテ・既存試料等)
目的	自由意思に基づく参加の同意を得る	本人の意思を尊重し、理解可能な範囲で同意を得る	研究利用を拒否する機会を保证する
説明の方法	文書＋口頭で詳細説明	年齢・理解度に応じた簡易説明	公告 (院内掲示・Web公開等)
同意の取得方法	書面署名 (原則)	本人の意思表示＋保護者のIC	拒否がなければ利用可
法的・倫理的位置づけ	最も強い同意形式 (必須)	補助的同意 (保護者ICが必須)	例外的手法 (侵襲なし・既存情報のみ等)
適用される研究例	介入研究、侵襲を伴う研究、遺伝解析	小児研究、軽度侵襲研究	後ろ向き研究、既存試料・既存データ利用
メリット	倫理的に最も確実	本人の意思を尊重できる	対象者負担がない、迅速に実施可能
デメリット	慎重な手続きが必要	理解度に限界がある	公告の不十分さが問題になりやすい
HLA研究での例	HLA遺伝子解析	小児移植患者検体の研究利用等	過去の移植データ・HLA型の後ろ向き解析等

図5 インフォームドコンセント、インフォームドアセント、オプトアウトのまとめ

承認が得られたのちに a. 検体の符号化などの処置を行わなければならない。よって選択肢 a. の記述は誤りである。その他の選択肢の記述は、いずれも申請時に検討すべき対応であるので全て正しい。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。その際には、代諾者からすでに“b. インフォームドコンセント”を得ていることが必須条件となる。選択肢 d. オプトアウトは個別にインフォームドコンセントを得る機会を設けることが極めて困難な場合（試料提供者の連絡先が不明な場合、既存試料が符号化されており、対応表がないために個人の特定が困難な場合など）に試料の利用について病院内掲示板や Web 等に研究内容を公示し、利用に関する拒否申し出の機会を設けることである（図 5 参照）。

従って、機会設定の優先順位は

- b. インフォームドコンセント内容の検討。
- e. インフォームドアセント内容の検討。

- d. オプトアウトの検討。
- の順となる。

利益相反

申告すべき事項なし

参考文献

- 1) 2025 年度試験問題と正解. https://jsshi.smoosy.atlas.jp/ja/nintei_kakomon
- 2) 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（認定制度委員会試験問題検討部会）：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. MHC 32: 171-1776, 2025.
- 3) Lin, Z. *et al.* : HLA class I signal peptide polymorphism determines the level of CD94/NKG2-HLA-E-mediated regulation of effector cell responses. *Nat Immunol* 24, 1087-1097, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01523-z>
- 4) <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/about/#haplotypes>
- 5) https://www.mext.go.jp/a_menu/lifescience/bioethics/seimeikagaku_igaku.html

Reviewing Key Points of the JSHI Certification System Written Examination

Taeko K Naruse¹⁾

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

The written examination, administered by the Certification System Committee of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI), is a compulsory requirement for candidates aspiring to become HLA laboratory technologists, educators, and histocompatibility directors. This examination aims to enhance and sustain proficiency and knowledge of histocompatibility testing. Annually, mock examinations are conducted during the conference. The technologist training course, presented as an educational lecture at the conference, offers detailed explanations of “special questions” — those with a correct answer rate below 40% — from the previous year’s mock exam. This article provides the text for that session. In examining this year’s questions with low correct answer rates, it was observed that fundamental topics in “HLA science”, such as the structure and function of HLA-related molecules, once again exhibited notably low rates. Consequently, this year, we have focused on seven basic questions that require comprehension, and we provide commentary on the intent behind these questions and the key points for correct answers. We hope that this will facilitate the organization of related knowledge.

©2026 日本組織適合性学会

2026 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

組織適合性検査におけるピットフォールとトラブルシューティング

黒田ゆかり¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所

組織適合性検査では、HLA に関する専門知識に加え、安定した検査技術と結果解釈能力が求められる。移植医療における組織適合性検査は、ドナー選択や移植成績に影響を及ぼす重要な検査である一方、多くが用手法で実施されるため、検査者間差や日差が生じやすい。また、技術習得には適切な教育が必要であるが、多くの施設では担当技術者数が限られ、他業務との兼務も多いことから、トラブル対応を含む実践的教育の機会を十分に確保することが難しい。本講習会では、そのような技術者に役立つ情報として、PCR-rSSO 法による HLA DNA タイピングおよび間接蛍光抗体法による抗 HLA 抗体検査を取り上げ、検査時に陥りやすいピットフォールとトラブルシューティングについて概説する。

キーワード：HLA, 組織適合性検査, ピットフォール, トラブルシューティング

1. はじめに

移植医療や輸血において、ヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen : HLA) のタイピング、抗体検査や交差適合試験は、組織適合性検査として、安全で有効な移植医療を実現するための重要な検査である。HLA DNA タイピングはレシピエントとドナー間の免疫学的適合性の評価や移植後の臨床経過の予測に、抗 HLA 抗体検査はドナー選択、移植後のモニタリングや抗体関連型拒絶反応の予測などに用いられる。また、HLA 交差適合試験は、ドナー特異的抗体 (Donor-specific antibody : DSA) の有無を評価し、ドナー選択や移植実施の可否判定に必要である。このように重要な位置づけにある組織適合性検査であるが、工程の多くは用手法で実施されるため、検査者間差や日差が生じやすいことが課題である。

本稿では、国内の臨床検査において主流である PCR-rSSO (Polymerase chain reaction-reverse Sequence Specific Oligonucleotide) 法¹⁾ による HLA DNA タイピングおよび間接蛍光抗体法による抗 HLA 抗体検査を取

り上げる。技術者に求められる「HLA の基礎知識」「安定した検査技術」「試薬の原理や特性の理解」「解析ソフトの理解と適切な運用」「知識に基づいた結果の解釈、判断能力」のうち、特に「安定した検査技術」に焦点を当て、陥りやすいピットフォールとトラブルシューティングについて概説する。

2. 組織適合性検査の概要

2-1. DNA タイピングの概要

現在、国内の臨床検査における HLA DNA タイピングでは、PCR により増幅した DNA 産物を、検出用オリゴヌクレオチドプローブを結合させた蛍光ビーズにハイブリダイズさせる PCR-rSSO 法が広く用いられている²⁾。PCR-rSSO 法は、試薬キットや測定機器の開発により、従来の血清学的検査に代わって広く普及し、移植医療に関わる検査施設でも、HLA DNA タイピングを自施設で実施できるようになった。

一方、組織適合性検査の経験を有しない技術者が担当する施設も多く、DNA タイピング技術の習得に苦慮す

る施設も少なくない。

2-2. 抗 HLA 抗体検査の概要

抗 HLA 抗体検査も、蛍光ビーズに対応した測定機器や試薬キットの開発により、リンパ球細胞傷害試験 (Lymphocytotoxicity test : LCT) から、蛍光ビーズを用いた間接蛍光抗体法へと移行してきた。蛍光ビーズを用いた間接蛍光抗体法では、従来の LCT と比較して、抗体特異性を高感度かつ詳細に解析可能となった³⁾。しかしながら、抗 HLA 抗体検査では出力される蛍光値が結果に直結するため、操作の差が結果へ影響を及ぼす可能性がある。

3. ピットフォールと注意点

3-1. 検査や工程における共通事項 (表 1)

HLA DNA タイピングや抗 HLA 抗体検査では、各工程に共通する操作が存在する。これらの操作に起因するトラブルは、原因工程の特定を困難にするため、以下の

事項に十分注意する必要がある。

① ピペット操作：正確な検査結果を得るためには、適正量の分注とコンタミネーション防止が重要である。分注量に適したピペットを使用し、容量設定を正確に行う。また、適合するチップを確実に装着する。エアロゾル発生防止のためにフィルターチップを使用し、試料はゆっくり吸引・吐出する。吸引後はチップ内の液量を確認し、分注後は分注位置および液量を目視確認する。検体や試薬ごとにチップを交換し、使用後のチップは静かに取り外して環境汚染を防止する。

② サンプルの並びの順序：サンプルの移動や次工程への移し替えの際に配列順序を誤ると、誤判定の原因となる。このような誤りは発見が困難であるため、各工程で配列の確認を徹底し、バーコード照合などのシステム的管理を行うことが望ましい。

③ 試薬ロット：試薬は、ロットごとにビーズ構成や反応性が異なる。そのため、異なるロットの混用は、誤判定

表 1 検査や工程における共通注意事項

基本操作	注意点	目的
①	ピペット操作	容量設定の確認
		適正量の採取
		確実な装着
		フィルターチップ使用 (タイピング)
		エアロゾル防止
		ゆっくり吸引
		適正量の採取
②	サンプルの並びの順序	チップ内の液量目視確認
		適正量の採取
		ゆっくり吐出
		クロスコンタミネーション防止
		静かにチップを外す
		環境汚染防止
		【開始時】サンプル並び順の確認
③	試薬ロット	【移動後】サンプル並び順の確認
		検体取り違え防止
		【移し替え前】サンプル並び順の確認
④	試薬管理	試薬残量の確認と使用ロットの決定
		誤判定防止
		適正温度保管
	試薬調製	反応不良防止
		使用期限の遵守
⑤	分注操作	反応不良防止
		小分け
		コンタミネーション防止
		換算表や自動計算ツールによる試薬量の確認
		調製ミス、分注量不足防止
⑥	キャップやシールの開閉	調製後のマーキング
		誤使用防止
		プレートへのマーキングやプレートガイド使用
		誤分注防止
		マルチチャンネルピペットの使用
⑦	プレートの向き	分注位置確認
		誤分注防止
		分注液量確認
		分注量不足防止
		分注量不足防止
⑧	測定・解析条件	閉栓確認
		汚染防止
		スピンドウ
⑨	機器管理	コンタミネーション防止、汚染防止
		静かに開ける
		コンタミネーション防止、汚染防止
⑩	機器管理	プレートへのマーキング
		誤分注防止、測定時セットミス防止
		適正なテンプレートや解析ファイルの設定
⑪	機器管理	誤判定防止
		解析時に測定テンプレートや解析ファイルの確認
		誤判定防止
⑫	機器管理	内部精度管理
		反応不良防止、誤判定防止
⑬	機器管理	使用条件の確認
		反応不良防止

や判定不能の原因となる。このような影響は検査結果のみからは気づきにくいことがあるため、サンプル数や試薬の残量を事前に確認し、使用する試薬ロットを統一するとともに、ロット管理を徹底する。

④試薬管理と試薬調製：適正な検査結果および汚染防止のため、試薬は適切な温度で保管し、使用期限を遵守する。試薬は分取して使用し、万が一汚染が生じた場合でも他の試薬への波及を防ぐ。調製後に複数回使用する試薬は、調製済みであることを明示し、調製前の試薬の誤使用を防ぐ。サンプル数に応じた調製量の算出には、換算表や自動計算ツールを活用し、算出誤りを防止する。

⑤分注操作：サンプルや試薬は、隣接ウェルへの誤分注に注意する。プレートへのマーキング、マルチチャンネルピペットやプレートガイドの使用が有効である。特にサンプルの誤分注は発見が困難なため、分注後は分注位置および液量を確認する。

⑥キャップやシールの開閉：キャップは閉栓不良がないことを確認し、特にボルテックスや遠心前には確実に閉栓されていることを確認する。キャップやシールを開封する際は、液滴の飛散防止のため事前にスピンドウンを行い、ゆっくりと開ける。

⑦プレートの向き：プレートの向きの誤認はサンプル分注ミスや結果の取り違えにつながるため、マーキング等で識別しやすくし、各工程で向きを確認する。

⑧測定、解析条件：測定テンプレートや解析ファイルは試薬ロットに対応しているため、誤って使用すると誤判定や判定不能の原因となる。解析時には、使用したテンプレートファイルや解析用ファイルを確認したうえで解析を行う。

⑨機器管理：機器の状態不良や設定誤りは、結果に影響を及ぼす。内部精度管理を実施し、使用条件を確認して使用する。測定機器では、流路の汚染やレーザー出力の低下が蛍光値の変動やカウント不足の原因となるため、定期的なキャリブレーションを行うとともに、測定前にベリフィケーションを実施する。また、カウント不足では、使用プレートに応じたサンプルプローブの高さ設定を確認し、サンプルプローブの詰まりが疑われる場合には洗浄（バックフラッシュなど）や必要に応じた交換を行う。

3-2. DNA タイピング

HLA DNA タイピングの各工程における注意点を以

下に示す。

(1) 検体

DNA サンプルの品質は、検査結果の良否を左右する重要な要因である。末梢血液から抽出する際の注意点を以下に示す。

①ヘパリン採血：ヘパリンはPCR増幅効率を低下させる⁴⁾ため、EDTA加採血検体の使用を推奨する。

②白血球数：白血球数が少ない場合には、DNAの収量不足につながる。芽球の割合が高い検体では、HLA遺伝子の欠失（Loss of heterozygosity：LOH）による誤判定のほか⁵⁾、反応不良やコンタミネーション様反応を示すことがある。これらのリスクを低減させるために、臨床情報の確認や検体遠心後の白血球層（buffy coat）観察は有用である。必要に応じて、適切な時期に再採血や体細胞を用いた検査を実施する。

③長期保存検体：長期保存した検体などでは、DNAの分解によりDNAの断片化や増幅可能なDNA量の減少を生じ、PCR増幅効率低下の原因となる⁶⁾。再採取した検体を使用してDNAを抽出する。

④造血幹細胞移植後（HLAミスマッチ移植）：ドナー細胞とレシピエント細胞の混在によるキメラ様反応のため、判定不能となる場合やコンタミネーション様（バックグラウンド上昇）反応を示すことがある。移植前やドナーのHLA DNA タイピング結果を基に評価する。

(2) DNA 抽出

テンプレートDNAの量や質がPCR増幅効率や特異性に大きく影響するため、DNA抽出時には以下について注意する。

①DNA濃度と純度：テンプレートDNA量が少ない場合には十分な増幅が得られにくく、多すぎる場合には阻害物質の影響により反応性の低下や非特異反応の増加を招く。また、不純物は、PCR増幅効率を低下させる。不純物には、エタノール、タンパク質、界面活性剤、塩類などがあり、ポリメラーゼ活性に影響を及ぼす。そのため、DNAの濃度および純度を確認して、検査に使用する。

②混和：抽出試薬に含まれるプロテアーゼは、タンパク質を分解してDNAを遊離させるとともに、DNase活性を抑制してDNAの分解を防ぐ。血液とプロテアーゼの混和が不十分な場合、DNA収量の低下や阻害物質の残存によりPCR増幅不良の要因となる。また、プロテ

アーゼは酵素であるため、保管方法や使用期限にも注意する。

③ DNA 精製：DNA 精製では、エタノールを含む洗浄液で不純物を除去するが、エタノール残存は PCR 阻害の原因となる。規定量の洗浄液で洗浄し、最終洗浄後は、静置や遠心などの規定工程を遵守してエタノールを十分に除去する。また、バッファー中の塩類は、洗浄不足や乾燥不足で残存しやすいため、洗浄操作および洗浄後の乾燥工程を適切に実施する。

(3) DNA 濃度や純度の測定

回収した DNA は、その量や品質を確認するために、濃度や純度を評価する。主な測定方法として、吸光度測定法とインターカレーション法が挙げられる。

吸光度測定法では、DNA が 260 nm の紫外線を吸収する性質を利用して DNA 濃度を算出する。また、280 nm からタンパク質混入、230 nm から塩類や有機化合物の混入を推定できる。

一方、インターカレーション法では、DNA 特異的蛍光色素を用いて蛍光強度から DNA 濃度を算出する。DNA 特異性が高く、高精度かつ低濃度 DNA 測定にも適している。

① サンプルの混和：サンプルの混和が不十分な場合、試料内で DNA 濃度に偏りが生じ、測定値のばらつきや誤った濃度評価の原因となるため、十分に混和したサンプルを使用する。

② DNA 濃度：DNA の濃度が低い場合、PCR 増幅不良の原因となる。特に、吸光度測定法では、260 nm 付近を吸収する DNA 以外の物質も同時に測定されるため、実際の濃度より高めに算出されている場合がある⁷⁾。

③ DNA 純度：DNA 濃度が推奨範囲内であっても、純度が低い場合には、夾雑物の混入などにより、PCR 増幅効率の低下を招くため、DNA 濃度だけでなく純度も確認する。

④ 測定経路：測定経路上の傷や気泡、測定面の汚れは測定誤差の原因となるため、測定前に測定部の状態を確認し、測定時には気泡の混入に注意する。

⑤ 希釈溶液：希釈に使用する水や溶出バッファーの汚染は、測定結果や後続の検査に影響を及ぼす可能性があるため、適切に管理する。

(4) PCR

PCR では、DNA ポリメラーゼを用いて特定の遺伝子

領域を短時間で指数関数的に増幅する。PCR を安定して実施するためには、使用する酵素、試薬、機器などの管理が重要である。以下に主な注意点を示す。

① DNA ポリメラーゼ：Taq ポリメラーゼには、室温でも活性を有する従来型と、PCR 開始時の高温加熱によって活性化されるホットスタート型がある。キットに使用されているポリメラーゼの特性を理解し、メーカー指定の条件で使用する。また、キットにポリメラーゼが含まれない場合には、メーカーが指定するポリメラーゼを用いる。

② マスターミックス：1 サンプル当たりのポリメラーゼ量は微量であるため、マスターミックスを作製することでピペット誤差を減らし、サンプル間差を低減できる。また、試薬に含まれる酵素や dNTP は、温度変化に弱いいため、調製中も低温を維持し、非特異反応や酵素活性の低下を防ぐ。

③ PCR プレートシールやキャップ：シール不良やキャップ不良はコンタミネーションだけでなく、反応液の蒸発による濃縮や試薬の実効濃度変化を引き起こし、非特異反応の原因となる。特に、プレートでは周辺部のウェルで顕著であるため、PCR 前後でシールの密着状態を確認する。

④ DNA 増幅装置：電源投入忘れなどにより、試薬分注後から PCR 開始までの待機時間が長くなると、非特異反応の増加や増幅不良につながる。PCR の準備段階で装置の起動および設定を確認する。

⑤ 陰性コントロール：コンタミネーションの確認に有用である。ヌクレアーゼフリー水や PBS あるいは DNA 溶出試薬を使用した陰性コントロールに反応が認められた場合には、これらの汚染も考慮する。

(5) ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーションは、増幅した DNA を一本鎖に解離し、相補的なプローブ（ビーズ）を結合させる工程である。安定した反応性を得るため、操作上の注意点を以下に示す。

① 混和：変性が不十分な場合、DNA が十分に一本鎖化されず、プローブの結合不良の原因となるため、増幅産物と変性液を十分に混和する。また、変性後の DNA をプローブと結合可能な状態とするため、中和試薬も十分に混和する。

② 変性温度：アルカリ溶液による変性は低温で起きにく

いため、低温保存した増幅産物や変性試薬は室温に戻して使用する。また、アルカリ溶液は、pH が著しく低下すると、変性効率が低下するため、適切に管理する。

③試薬の使用：各試薬の塩濃度や pH はハイブリダイゼーション条件が最適化されるように調整されているため、試薬の誤使用や調製ミスはハイブリダイゼーション効率の低下や特異性の低下を招く。試薬の調製および使用方法を遵守する。

(6) 洗浄操作とフリッキング

洗浄操作は、プローブ（ビーズ）に結合した反応物のうち、非特異的に結合したものを除去し、特異的に結合したものを残す工程である。バックグラウンドを低減し、明瞭な反応性を得るため、以下の点に注意する。

①洗浄液添加：洗浄液は適度な勢いで添加し、ウェル内で対流・混和させる。

②フリッキング：フリッキングは、十分な勢いで行う。ビーズのロスを不安視して緩やかに行うと、残液が増加するだけでなく、ペーパー上で余分な残液を除去する際にビーズが流出し、カウント不足の原因となる。また、プレートを水平に保持して振ることで、プレート内の位置による洗浄差を軽減できる。複数回行う場合は、プレートの向きを左右逆にするなどの工夫も有効である。

また、不十分な洗浄操作では、コンタミネーション様の反応を示す場合がある。このような反応は再現性に乏しいことが多く、洗浄操作を十分に行うことで改善する場合がある。

(7) 測定

測定では、正確な蛍光値を得るため、以下の点に注意する。

①測定温度：37℃測定が指定されている場合には、事前に測定機器の温度を設定する。室温で測定した場合や、適正温度到達までの時間に室温放置した場合には、ハイブリダイゼーション効率に変化し、蛍光値へ影響を及ぼす。

(8) コンタミネーション予防

コンタミネーションには、ヒトの皮膚や毛髪など由来する DNA の混入、DNA サンプル間で生じるクロスコンタミネーション、以前の検査で残存した DNA や増幅産物の混入などがある。コンタミネーションは検査結果に重大な影響を及ぼすため予防が重要である。

①環境：作業区域の分離、フィルターチップの使用、清

掃、UV 照射などの基本対策を徹底する。

②次亜塩素酸ナトリウム溶液：汚染除去には次亜塩素酸ナトリウム溶液による清掃が有効であるが、有効塩素濃度は経時的に低下するため、開封後または調製後は速やかに使用する⁸⁾。

③ UV ランプ：UV 照射は、影になる部分では効果が低下する。また、点灯していても UV 出力が低下している場合があるため、使用時間を記録し、定期的に交換する。

3-3. 抗 HLA 抗体検査

抗 HLA 抗体検査の各工程における注意点を以下に示す。

(1) 検体

抗 HLA 抗体検査では、検体の状態や検体由来の因子が反応性や測定結果に影響を及ぼすため、以下の点に注意する。

①基本処理：検体は遠心により不純物を分離し、清澄な中間層を採取することで、反応の安定化やバックグラウンドの低減につながる。また、同様の目的で、凍結処理を実施する施設もある。

②血清検体：検査用検体には血清や血漿が使用されるが、新鮮血清では補体の影響により、抗体が存在していても偽陰性化するプロゾーン様現象^{9,10)}を生じることがある。検体希釈、血清への EDTA 添加、あるいは EDTA 加採血の血漿検体を用いることで回避できる。

③ IgM 型抗体：IgM 型抗体により抗原ビーズがダイマーを形成し、測定時にビーズのゲート外に位置することでカウント不足を生じることがある。IgM 型抗体の影響が疑われる場合には、二次抗体に anti-human IgM を用いて確認する。また、DTT 処理も有効である。

④非特異結合物質：非特異結合物質が陰性コントロールビーズや他のビーズに結合し、偽陽性あるいは高値を示す場合がある。このような影響は、非特異吸着試薬やブロッキング剤などを使用することで低減できることが多い。

(2) 一次反応（抗原抗体反応）、二次反応（標識抗体反応）

正確な抗原抗体反応および標識抗体反応を得るため、以下の点に注意する。

①分注位置：抗 HLA 抗体検査用プレートは 96 ウェルの一体型で、1 枚のプレートを複数回使用することが多

い。使用済みウェルの誤使用は、正しい結果が得られないため、未使用ウェルと使用済みウェルを明確に区別し、適切に管理する。

②試薬分注：同一メーカー試薬では反応条件が共通であることが多く、複数種類の検査を同時に実施する場合がある。試薬の誤分注は誤判定につながる。特に、ビーズ数の多い試薬の誤使用では、カウント不足にならず、異常に気付きにくいことがあるが、測定開始時にビーズゲート上へ期待されるビーズ集団が表示されているかを確認することで発見できる。

③混和：V プレートでは底部に気泡が生じやすく、混和が不十分となることがある。サンプルと試薬の混和不良は抗原抗体反応の低下を招き、標識抗体試薬の混和不良は蛍光値の低下につながるため、ピペティングによる混和や目視による確認を徹底する。

④標識抗体：蛍光標識試薬は退色を防ぐため遮光保存する。凍結乾燥品は指定量で調製し、使用時の希釈倍率も厳守する。また、標識抗体は添付文書に従って適切に保管し、繰り返しの開閉や温度変化を避ける。

(3) 洗浄, フリッキング

洗浄操作は、抗原（ビーズ）に非特異的に結合した物質を除去し、特異的に結合したものを残す工程である。バックグラウンドを低減し、明瞭な反応性を得るため、以下の点に注意する。

①ボルテックス：バックグラウンド上昇や陰性コントロールビーズ高値は、洗浄不足が要因であることが多い。遠心後のビーズはウェル底部に沈降しているため、洗浄液との十分な混和によりビーズが均一に懸濁されていることを確認する。また、洗浄操作を一定化することで安定した結果が得られる。

②フリッキング：十分なフリッキングと洗浄液との混和が重要である。特に、一次反応後の洗浄が不十分な場合、上清中の未結合 IgG に二次抗体が反応することで、抗原結合 IgG への結合量が相対的に低下し、反応性の減弱を引き起こす可能性がある。

4. トラブルシューティング

4-1. DNA タイピング (図1)

(1) 陰性コントロールに反応が認められる

①特定のサンプルと類似した反応パターンを認める場合：当該サンプル由来のクロスコンタミネーションや分

注ミス、測定時のプレートセットミスなどが疑われる。関連する操作手順を見直す。

②反応性が不明な場合：作業環境、試薬、ピペット等の汚染によるコンタミネーションを考慮する。環境および機器の汚染除去を実施し、原因の切り分けを行う。特にピペット内部の汚染は深刻であり、サンプルや試薬への二次汚染の原因となるため、使用を中止し、適切な分解洗浄や部品交換を行い、必要に応じて更新する。また、PCR 時のプレートシール不良やキャップの閉栓不良、あるいは洗浄操作が不十分な場合にも類似した反応を示すことがあるため、操作の見直しを行う。

(2) シグナル低下

①特定のサンプルで特定ビーズのシグナルが弱い場合：検体由来の要因が考えられる。LOH では、一方のアレルのシグナルが低下し、バックグラウンド上昇との鑑別が困難となる場合がある。また、新規アレルやレアアレルでも特定ビーズでシグナル低下が認められる場合がある。検体の背景確認、再採取や他法による確認が有効である。

②特定のサンプルで陽性コントロールビーズのシグナルが弱い場合：検体由来の影響、サンプルまたは試薬の分注不良が考えられる。DNA の品質確認を徹底や分注操作を確認する。

③複数または全体のサンプルでシグナルが弱い場合：抽出不良、PCR 不良、変性不良、ハイブリダイゼーション不良、測定不良など、共通工程を確認する。

(3) バックグラウンド上昇

①特定のサンプルで認められる場合：検体由来の要因、クロスコンタミネーション、または PCR プレートシール不良やキャップの閉栓不良が考えられる。造血幹細胞移植後のキメラ状態でも同様反応を認める場合がある。

②全体的に認められる場合：DNA 濃度の過剰、DNA 純度不良（不純物の混入）、コンタミネーション、機器設定ミス、操作遅延、洗浄不良などが考えられる。共通する工程や操作に問題がなかったか確認する。

(4) カウント不足

①特定のサンプルで認められる場合：ビーズ試薬の分注不良が考えられる。分注後のウェル内の確認で防止できる。

②複数サンプルまたは全体で認められる場合：ビーズ試薬の調製ミス、分注量不足、フリッキング操作、プレー

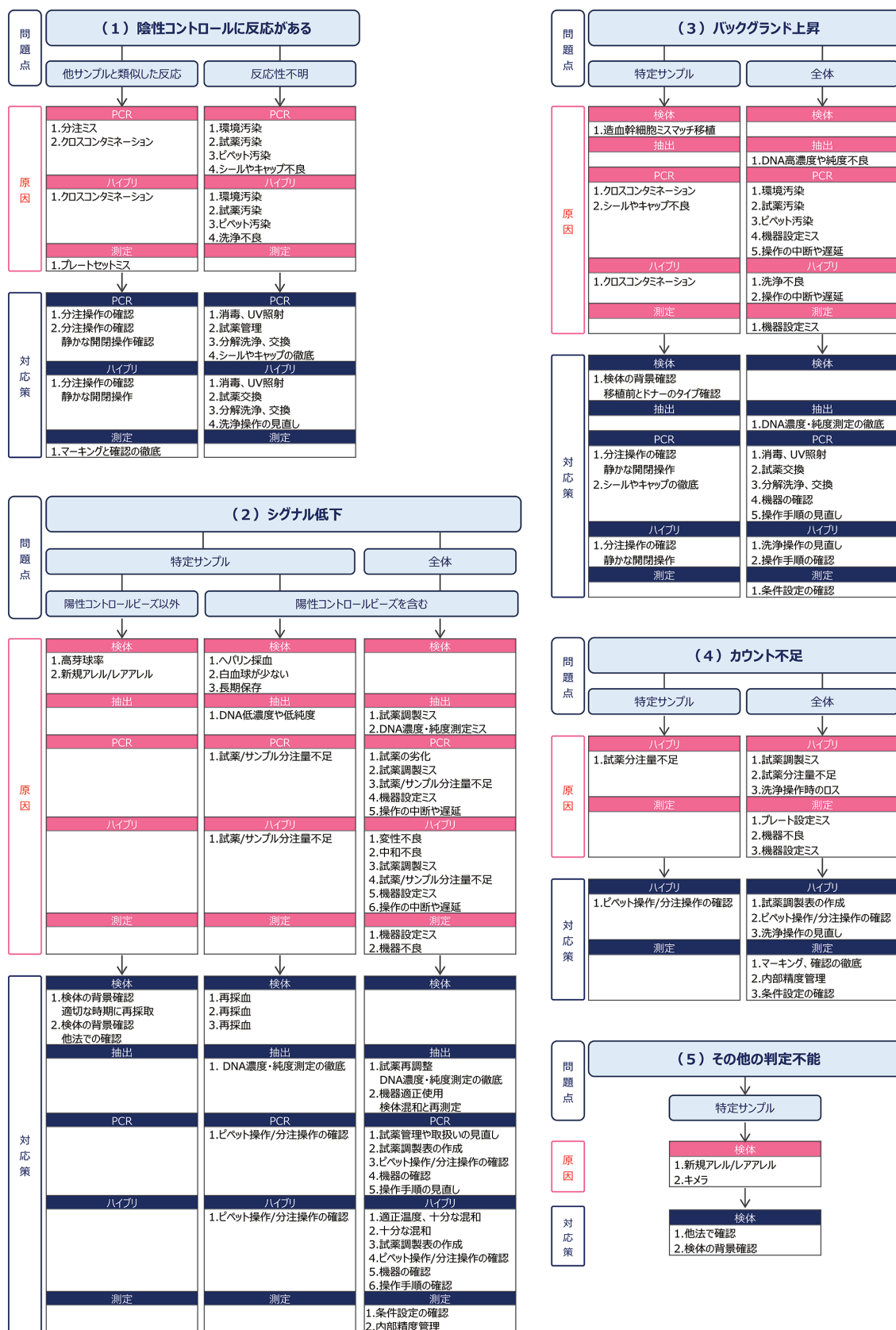


図1 HLA DNA タイピング (PCR-rSSO 法) のトラブルシューティング

結果の評価から考えられる原因とその対応策を示す。複数の原因が考えられる場合には、工程ごとに切り分けて確認する。

ト設定ミスなどが考えられる。それぞれの要因となる操作手順を見直す。サンプルプローブの高さ調整不良や詰まりなどの測定機器異常が考えられる場合には、点検や洗浄を行う。

(5) その他の判定不能

①特定サンプルで反応性に問題が無い（陰性・陽性が明瞭）が判定できない場合：レアアレルや新規アレルの存在、キメラなどの検体由来が疑われる。検体の背景情報の確認や他ローカスタイピング結果や家族のタイピング結果などが参考となる。他法による検査を実施することが有用である。

4-2. 抗 HLA 抗体検査（図 2）

(1) 陰性コントロールサンプルの高値

陰性コントロールサンプルの蛍光値が高値を示した場合、洗浄不良やサンプルの分注ミスが疑われる。陰性コントロールの蛍光値は、多くの試薬で Index や Ratio の計算に用いられるため、結果に影響することから軽視できない。また、陰性コントロールサンプルを使用しない試薬でも、計算上で既知データが使用される場合があり、技術が安定していないと同一サンプルでの結果の再現性が乏しくなる。プレートの向きおよび機器設定に誤りがないかも確認する。

(2) 陰性コントロールビーズの高値

①特定のサンプルのみで高値を示す場合：陰性コントロールビーズは主に非特異的反応を検出しているため、高値を示した場合は他のビーズにも非特異的な反応が生じている可能性が高い。当該検体について、基礎疾患や薬剤使用状況などの背景情報を確認するとともに、必要に応じて非特異吸着処理を検討する。

②バッチ全体で高値を示す場合：洗浄不良や機器設定ミスが原因として考えられるため、洗浄操作の見直しおよび測定条件などを確認する。

(3) 陽性コントロールビーズの低値

多くの試薬では、陽性コントロールビーズに anti-human IgG が結合されており、サンプル中の IgG と反応した後に標識抗体が結合する。

①特定のサンプルのみで低値を示す場合：反応を阻害する物質の存在や IgM 型抗体の共存により低値を示すことがあり、他のビーズでも異常反応やカウント不足を伴う場合がある。多くは検体処理試薬の使用や DTT 処理により軽減される。また、サンプルや標識抗体試薬の分

注忘れでは全ビーズで著しい低値を示す。さらに、プレート内での混和不良により低値を示すことがあるため、操作手順を見直す。

②バッチ全体で低値を示す場合：標識抗体の調製ミスや標識抗体試薬の分注量不足では同一バッチ全体で低値を示す。標識抗体試薬の調製手順の確認や標識抗体試薬劣化の有無を確認する。また、機器の測定条件などを確認する。

(4) 低い再現性

いずれの検査においても蛍光値には一定の変動があるため、カットオフ付近では陰性陽性判定が異なることがある。これは避けられない事象であり、最終的には解析時の判断に委ねられる。ただし、蛍光値に大幅な差がある場合には以下を確認する。

①特定のサンプルの場合：サンプルや試薬の分注、混和、洗浄操作を見直す。

②全体的に発生する場合：ビーズ試薬の混和、分注、プレート内混和、洗浄、機器設定などの共通する工程や操作を見直す。

(5) カウント不足

基本的には、タイピングと同様である。

①一部のサンプルで認められる場合：IgM 型抗体などの存在を考慮し、必要に応じて検体処理を行う。

②複数または全体で認められる場合：ビーズ試薬の混和が不十分な場合は、カウント不足のみならずビーズ濃度の不均一化により、抗原抗体反応や測定結果に影響を及ぼす場合がある。洗浄操作にも注意が必要である。

5. CSV (Comma separated values) ファイルについて

HLA DNA タイピングおよび抗 HLA 抗体検査の Luminex[®] による測定データは、CSV ファイルとして出力される。CSV ファイルには、蛍光値の Mean, Median, Trimmed Mean のほか、キャリブレーションやベリフィケーション情報など、多くの情報が含まれている。これらのうち、解析においてどの数値が使用されているかを理解することが重要である。

一般に、Mean と Median が大きく乖離する場合には、測定異常が疑われる。Trimmed Mean は、対象外の測定データを除外する目的で上下 5% を除外して計算される平均値で、前サンプル由来のビーズの持ち越しや流路汚染による残存ビーズの混入の影響を低減できるが、混



図2 抗HLA抗体検査（蛍光ビーズを使用した間接蛍光抗体法）のトラブルシューティング

結果の評価から考えられる原因とその対応策を示す。複数の原因が考えられる場合には、工程ごとに切り分けて確認する。

入が多い場合には異常値を示すことがある。流路汚染がひどい場合には、キャリブレーションやベリフィケーションが異常検出される場合がある。

これらの問題を防ぐためには、日常のおよび定期的なメンテナンスと適切な精度管理が重要である。

6. 内部精度管理と外部精度管理

組織適合性検査は用手法が主体であり、検査精度を維持するための精度管理の重要性が特に高い。

内部精度管理は、日常の検査の安定性維持を目的として、常に適切な結果が得られているかを継続的に確認するものである。そのためには、機器管理や試薬管理を適切に行い、検査結果の信頼性を担保する必要がある。また、施設内の検査者間比較や検査バッチごとのトレンドチェックによりデータの変動の有無を確認することなどが推奨される。

一方、外部精度管理は、自施設の検査結果を他施設と比較し、検査の妥当性を客観的に評価することを目的として実施される。日本組織適合性学会では、HLA 検査技術の向上と外部精度管理を目的として、組織適合性の精度管理 (Quality control work shop : QCWS) が実施されている¹¹⁾。本 QCWS は DNA 検査部門と抗体検査部門で構成され、各施設は自施設で実施している方法に基づき共通サンプルの検査を実施し、その結果を提出する。各施設から提出された結果は、方法別に解析担当者により集計・解析され、各施設の評価が行われる。これにより自施設の検査の妥当性を客観的に確認するとともに、施設間差や検査上の課題を把握できる。

フィジカルクロスマッチでは、結果に疑問が生じた際にタイピングや抗 HLA 抗体検査の結果を再確認できる。今後はバーチャルクロスマッチの重要性が高まるにつれ、タイピングや抗 HLA 抗体検査の結果はより一層重要となる。

7. おわりに

組織適合性検査では、用手操作に起因するばらつきを最小限に抑えるため、標準化された条件で検査を実施することが重要である。結果に影響を及ぼす要因は多岐にわたり、本稿で取り上げた内容のみでは説明できない事例も存在する。そのような場合においても、検査原理や各工程の目的を理解し、結果を総合的に評価することが

重要である。

本稿で概説したピットフォールとトラブルシューティングが、組織適合性検査の精度向上および日常検査の質の担保の一助となれば幸いである。

利益相反

申告すべき事項なし

参考文献

- 1) Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, et al.: High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOPLuminex method in the Japanese population. *Immunogenetics*. 57(10): 717-729, 2005.
- 2) 石本倫子：第 29 回 HLA-QC ワークショップレポート ―総合解析 (表記含む) DNA-QC ―. MHC. 33(1) : p24, 2026
- 3) Rui Pei, Jar-How Lee, Neng-Jen Shih, et al. : Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation*. 75(1) : p43-49, 2003
- 4) E Beutler, T Gelbart, W Kuhl : Interference of heparin with the polymerase chain reaction. *Biotechniques*. 9(2) : p166. 1990
- 5) XiuMin Shi, PeiTong Li, RuiPing Hu, et al. : Pretransplant HLA mistyping in diagnostic sample of a T-ALL patient due to loss of heterozygosity in the major histocompatibility complex. *Transpl Immunol*. 69: 2021.
- 6) F Malentacchi, M Pazzagli, L Simi, et al. : SPIDIA-DNA: an External Quality Assessment for the pre-analytical phase of blood samples used for DNA-based analyses. *Clin Chim Acta*. Epub 2013
- 7) 岡山尚子, 西岡光昭, 中原由紀子ら：遺伝子検査の変遷―核酸抽出からみた過去から未来―. 医学検査 64 (6) : p666-674. 2015.
- 8) 社団法人 日本水道協会：水道用次亜塩素酸ナトリウムの取扱い等の手引き (Q & A) 平成 20 年 3 月 http://www.jwwa.or.jp/houkokusyo/pdf/200803_suidouyou_guideline.pdf
- 9) 黒田ゆかり, 平田康司, 永吉裕二ら：蛍光ビーズ抗体検査法におけるプロゾーン様現象への補体の関与 ―非働化による検証―. MHC 19(1) : p33-41, 2012.
- 10) Martina Schnaidt, Christof Weinstock, Marija Jurisic, et al. : HLA Antibody Specification Using Single-Antigen Beads ―A Technical Solution for the Prozone Effect. *Transplantation* 92(5): p 510-515, 2011.
- 11) 日本組織適合性学会：組織適合性検査の精度管理について <https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/QCWS>

略語一覧

Comma separated values : CSV

Donor-specific antibody : DSA

Human leukocyte antigen : HLA

Lymphocytotoxicity test : LCT

Loss of heterozygosity : LOH

Polymerase chain reaction-reverse Sequence Specific Oligonucleotide : PCR-rSSO

Quality control work shop : QCWS

Pitfalls and troubleshooting in histocompatibility tests

Yukari Kuroda¹⁾

¹⁾ Research and Development Department Central Blood Institute Blood Service Headquarters

Histocompatibility testing requires not only specialized knowledge of human leukocyte antigen (HLA) systems but also consistent technical proficiency and the ability to accurately interpret test results. In transplantation medicine, histocompatibility testing plays a critical role in donor selection and transplant outcomes. However, because many of these assays are performed manually, they are susceptible to inter-operator variability and day-to-day fluctuations. Furthermore, although appropriate training is essential for acquiring the necessary technical skills, many laboratories have a limited number of personnel dedicated to histocompatibility testing, and staff are often required to perform multiple duties. Consequently, opportunities for comprehensive hands-on training, including troubleshooting experience, are frequently insufficient. In this workshop, we will present practical information for such laboratory professionals by focusing on HLA DNA typing using the PCR-reverse sequence-specific oligonucleotide (PCR-rSSO) method and anti-HLA antibody testing using the indirect immunofluorescence assay. Common pitfalls encountered during testing and approaches to troubleshooting will be reviewed.

Key Words: HLA, Histocompatibility test, pitfalls, troubleshooting

2026 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

造血幹細胞移植における HLA 適合性

諫田 淳也¹⁾¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 血液内科学

同種造血幹細胞移植では、患者とドナーの HLA 適合性が、移植片対宿主病 (GVHD)、生着不全、非再発死亡および再発に関係する。従来、ドナー選択は HLA 適合度を軸とする階層的な考え方に基づいていた。近年、移植後シクロホスファミド (PTCy) の普及により、HLA 不適合血縁ドナーや HLA 不適合非血縁ドナーを用いる移植の安全性が向上し、ドナー年齢、移植までの時間などの重要性がより高まった。ただし、PTCy によって HLA 不適合の影響が消失したわけではなく、また、その臨床的意義は、血縁・非血縁、GVHD 予防法、移植片の種類によって異なる。臍帯血移植では、HLA 適合度に加えて、CD34 陽性細胞数などユニットの品質が重要である。また、HLA 不適合移植では、ドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) が生着不全の重要な危険因子となるため、高解像度 HLA タイピングと抗体特異性の照合が不可欠である。本稿では、HLA 適合性の基本的な評価法を整理し、PTCy 時代の血縁・非血縁者間移植、臍帯血移植、DSA 評価、および HLA 検査室に求められる役割について、最新の知見をもとに概説する。

キーワード：造血幹細胞移植, HLA 適合性, 移植後シクロホスファミド, 臍帯血移植, ドナー特異的抗 HLA 抗体

1. はじめに

同種造血幹細胞移植は、造血器腫瘍や骨髄不全症候群などに対する根治的治療である。ドナー由来 T 細胞による同種免疫反応は、白血病細胞を排除する移植片対白血病 (graft-versus-leukemia : GVL) 効果をもたらす一方、正常組織を障害すると移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こす。また、患者側の免疫反応は移植片の拒絶・生着不全につながる。HLA は、これらの免疫反応の標的を規定する中心的な分子である。

HLA 適合度はどの遺伝子座を、どの解像度で、どの方向から評価するかによって意味が異なり、さらに GVHD 予防法の進歩に伴って、その臨床的意義が変化することは、今も重要な概念である¹⁾。一方、移植後シクロホスファミド (PTCy) を用いた移植の拡大、非血縁ドナー検索の考え方の変化、NGS タイピングの普及、抗 HLA 抗体検査の標準化など、検査室が臨床判断に関

与する場面は大きく広がっている²⁻⁵⁾。

現在の診療で重要なのは、PTCy などの導入によって HLA 不適合の障壁は低くなったものの、HLA 検査の重要性が低下したわけではない、という点である。単純な不適合数だけでドナーを順位付けするのではなく、移植ソース、GVHD 予防法、不適合の方向 (GVH/HVG 方向)、DSA、ドナー年齢、移植細胞数、移植の緊急性を組み合わせて判断する必要がある。本稿では、HLA 検査技術者が日常業務で理解しておくべき事項に焦点を当てる。

2. HLA 適合性を理解するための基本

1) 遺伝子座とタイピング解像度

非血縁ドナーの適合性は、主に HLA-A、-B、-C、-DRB1 を高解像度 (原則として第 2 フィールド) で評価し、8/8 適合と表現することが多い。欧州では HLA-DQB1 を含

受付日：2026 年 6 月 22 日、受理日：2026 年 6 月 22 日

代表者連絡先：諫田 淳也 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学大学院医学研究科 血液内科学
TEL: 075-751-3152 E-mail: jkandal6@kuhp.kyoto-u.ac.jp

む 10/10 という表現も用いられ、HLA-DPB1 まで含める場合には 12/12 と表現されることがある。2026 年の EBMT 勧告では、患者および候補ドナーについて、少なくとも HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1、-DPB1 の高解像度タイピングを行い、DSA 評価が問題となる場合には DQA1、DPA1、DRB3/4/5 を含む 11 遺伝子座の高解像度情報を得ることが推奨されている（表 1）⁵⁾。

高解像度タイピングでは、同一の抗原型に含まれる異なるアレルを区別できる。さらに NGS による超高解像度タイピングでは、複数の HLA アレルが同じ染色体上に並んでいるかを推定できる場合があり、ハプロタイプの確認や曖昧性の低減に有用である。一方、情報量の増加に伴い、臨床的意義が確立した項目と、研究段階にある項目を区別して報告する必要がある。

2) 抗原レベルとアレルレベル

1 座不適合という表現だけでは、抗原レベルの不適合か、アレルレベルの不適合かを判別できない。抗原レベルの不適合は、アレルレベルの不適合より大きな構造差を伴うことが多いが、免疫学的影響は遺伝子座やアレルの組み合わせによって異なる。検査報告書や移植カンファレンスでは、対象とした遺伝子座、検査解像度、適合数を明記することが望ましい（表 1）。例えば、「HLA-A、-B、-C、-DRB1 のアレルレベルで 7/8 適合、HLA-C は抗原レベルで不適合」と具体的に記載する。

3) GVH 方向と HVG 方向

不適合には方向がある。GVH 方向の不適合とは、患者が有するがドナーが有しない HLA をドナー免疫細胞

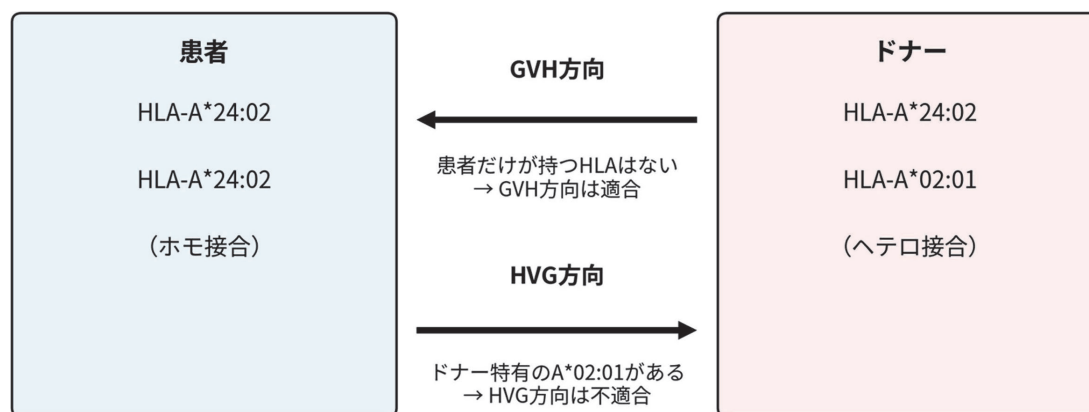
が認識し得る組み合わせであり、主として GVHD や GVL に関係する（表 1）。HVG 方向の不適合とは、ドナーが有するが患者が有しない HLA を患者側免疫が認識し得る組み合わせであり、生着不全・拒絶および DSA 評価に関係する。患者またはドナーがホモ接合の場合、同じ遺伝子座でも方向別の不適合数が異なる（図 1）。

4) 検体選択と確認検査

白血病細胞比率が高い末梢血では、腫瘍細胞に生じた HLA 領域の異常がタイピング結果に影響する可能性がある。また、重度の白血球減少期には、十分な量・質の DNA が得られず、検査不成立や allele dropout を生じる可能性がある。同種造血幹細胞移植後の患者では、末梢血がドナー由来造血細胞に置換されているため、患者本人の HLA 型判定には原則として使用しない（表 1）。

末梢血または骨髄でホモ接合と判定された場合には、真のホモ接合に加え、腫瘍細胞における 6p 領域のヘテロ接合性消失（loss of heterozygosity : LOH）や、技術的な allele dropout の可能性を考慮する。白血病細胞を多く含む検体では、6p LOH により偽の HLA ホモ接合が生じることが報告されている。

結果に疑義がある場合は、寛解期の末梢血、移植前に保存された検体、口腔粘膜スワブ、毛根、爪などの血液以外の検体を用いて確認する。なお、同種移植後の口腔粘膜スワブにはドナー由来白血球が混入する可能性があるため、結果の解釈に注意する⁵⁾。



同じ「1座不適合」でも、GVHDと生着不全で見える方向が異なる。

図 1 GVH 方向と HVG 方向の不適合。患者がホモ接合でドナーがヘテロ接合の場合、GVH 方向は適合でも HVG 方向には不適合が生じる。

表 1 HLA 適合性を読むための評価軸

評価軸	確認する事項	臨床的な意味
遺伝子座	A、B、C、DRB1 を基本とし、DQB1、DPB1 も確認する。DSA 評価では必要に応じて DQA1、DPA1、DRB3/4/5 も確認する。	移植ソースや評価目的によって、必要となる HLA 遺伝子座が異なる。特に DSA 評価では、DQ・DP 関連抗原の情報が不足すると DSA を見落とす可能性がある。
解像度	抗原レベルか、アレルレベルかを確認する。	同じ 1 座不適合でも、抗原不適合とアレル不適合では免疫学的影響が異なる。
方向	GVH 方向か、HVG 方向かを確認する。	GVH 方向の不適合は主に GVHD/GVL に、HVG 方向の不適合は生着不全や DSA 評価に関係する。
検体	第 2 検体での確認、非造血組織由来検体の必要性、移植後検体かどうかを確認する。	腫瘍細胞の HLA loss、allele dropout、移植後のドナー由来造血などによる誤判定を避ける。

3. 移植ソースと GVHD 予防法ごとの HLA の意義

1) HLA 適合血縁ドナー

HLA 適合同胞は、現在も重要な標準ドナーである。ただし、抗原レベルで一致する血縁者が、必ずしも高解像度で完全に一致するとは限らない。特に親子間や遺伝子組換えが疑われる家系では、高解像度タイピングと家系情報による確認が必要である。近年は HLA 適合末梢血幹細胞移植にも PTCy が導入され、慢性 GVHD を低く抑えながら良好な GVHD-free, relapse-free survival (GRFS) が得られることが報告されている⁶⁾。HLA 適合血縁ドナーであっても、移植片の種類と GVHD 予防法によって臨床的な特徴は異なる。

2) 非血縁ドナー：CNI を基盤とする GVHD 予防

カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor : CNI) を基盤とする従来型の GVHD 予防では、HLA-A、-B、-C、-DRB1 の 8/8 アレル適合ドナーを優先する原則は変わらない。1 アレル不適合を選択する場合には、不適合座、抗原 / アレルレベル、GVH 方向、ドナー年齢などを総合する。HLA-DPB1 については、T-cell epitope (TCE) モデルによる non-permissive 不適合を避ける考え方が、主として非 PTCy 移植で支持されている。

一方、HLA-DPB1、HLA-C 発現量、peptide-binding motif、エプレットなどの機能的評価は、すべての施設で一律に用いる標準的な順位付け基準とはなっていない。まず、高解像度での適合性、ドナー年齢、移植希望時期に採取可能かという可用性を評価し、複数の候補が

残る場合に補助情報として用いるのが妥当である⁵⁾。

3) PTCy を用いた HLA 不適合血縁者間移植

PTCy は、移植後早期に活性化・増殖する同種反応性 T 細胞を中心に抑制し、移植後の T 細胞レパトアを大きく変化させることで、HLA 複数不適合血縁者間移植における重症 GVHD を大幅に減少させた。日本のレジストリ研究では、PTCy を用いた HLA 不適合血縁者間移植において、従来の抗原不適合数が生存に及ぼす影響は限定的であり、CD34 陽性細胞数の確保や若年ドナーの選択が、より実用的な選択因子として示された⁷⁾。一方、ATG を用いた HLA 不適合血縁者間移植では、若年ドナーに加えて、不適合数の少なさが移植成績とより明瞭に関連した。

これらの結果は、PTCy を用いれば HLA 適合性を考慮しなくてよい、ということの意味しない。PTCy は、HLA 不適合に伴う GVHD リスクを強く緩和するが、DSA による HVG 方向の拒絶・生着不全は別の免疫機序である。したがって、候補ドナーの正確な HLA タイピングは、抗体特異性との照合に不可欠である。また、個々の HLA 不適合が再発や GVL 効果に及ぼす影響は、疾患リスクや移植片によって異なるため、特定のエピソード指標を単独のドナー選択基準として日常診療に用いる段階にはない⁸⁾。

4) PTCy を用いた HLA 不適合非血縁者間移植

PTCy を用いた HLA 不適合非血縁者間移植の成績は大きく改善している。7/8 適合ドナーに加え、4-6/8 適

合ドナーを含む前向き試験でも、良好な 1 年成績が報告された^{9,10)}。このような知見を背景として、8/8 適合非血縁ドナーの確定を待ってから代替ドナーを検討するのではなく、診断早期から血縁、非血縁、臍帯血を並行して検索し、若年ドナーの確保と適切な時期での移植を重視する考え方が広がっている^{4,5)}。

ただし、非血縁者間移植における HLA 不適合の影響が完全に消失したわけではない。大規模な現代コホートでは、PTCy を用いた症例でも class I HLA 不適合が死亡リスクの上昇と関連した一方、別の研究では PTCy により適合・不適合ドナー間の成績差が縮小したと報告されており、結論は一致していない^{11,12)}。若年の 8/8 適合ドナーを適切な時期に確保できる場合には、依然として有力な選択肢である。HLA 不適合非血縁者間移植は、HLA 適合性を軽視して選択するドナーではなく、不適合に伴うリスクと移植を遅らせない利点を比較して選択する代替ドナーである。

5) 非血縁者間臍帯血移植

臍帯血はあらかじめ凍結保存されており、病勢に応じて迅速に移植へ進めることができる。従来、本邦では HLA-A, -B, -DRB1 を抗原レベルで評価し、6 抗原中 4 抗原以上の適合を一つの基準としてきた。現在は、HLA-A, -B, -C, -DRB1 のアレルレベルも評価することが推奨される一方で、臍帯血移植では HLA 適合度に加えて、CD34 陽性細胞数、CFU-GM（顆粒球・マクロファージ系コロニー形成単位）などのユニット品質を併せて重視する必要がある¹³⁾。

本邦の解析では、CD34 陽性細胞数 $0.5 \times 10^5/\text{kg}$ 以上かつ CFU-GM $15 \times 10^3/\text{kg}$ 以上のユニットが、良好な成績と関連した¹⁴⁾。これは単一研究から提案された指標であり、すべての患者に一律に適用する基準ではない。しかし、臍帯血では HLA 適合度だけでユニットを順位付けできず、患者体重、疾患リスク、細胞数、造血能を含むユニット品質、DSA を併せて評価する必要があることを示している。

4. ドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA)

1) DSA の重要性

患者が、候補ドナーまたは臍帯血ユニットの有する不適合 HLA に対する抗体を保有している場合、その抗体を DSA と呼ぶ。DSA は移植片細胞上の HLA に結合し、

補体活性化などを介して一次性生着不全のリスクを高める。HLA 不適合血縁および非血縁者間移植や臍帯血移植では、抗 HLA 抗体が陽性か否かだけでなく、患者の抗体特異性と候補ドナーの HLA 型を照合し、DSA に該当するかを判定する必要がある¹⁵⁻¹⁸⁾。

特に HLA-DP, -DQ に対する抗体は、HLA-A, B, C, DR 座のタイピング情報だけでは、DSA として見落とされる可能性がある。候補の移植片について DPA1/DPB1, DQA1/DQB1 を含む高解像度情報を取得し、抗体特異性と照合する virtual crossmatch（仮想交差試験）を行うことが重要である。

2) 抗体検査の実務と MFI の限界

single-antigen bead 法は、DSA 同定の中心となる検査である。平均蛍光強度（mean fluorescence intensity : MFI）は抗体量の半定量的な指標として用いられるが、絶対的な抗体価ではない。試薬ロット、測定機器、血清処理、ビーズ上の抗原密度、prozone 現象、変性抗原への反応などの影響を受けるため、施設内で検査条件を標準化し、単一の MFI 値だけで生着の可否を判断しないことが重要である。

ASTCT コンセンサスでは、MFI 2,000 未満の DSA は低レベルとして無治療で移植できる場合が多い一方、20,000 を超える非常に高い DSA は、脱感作後も生着不全リスクが残ると整理されている。一方、本邦においては、HLA 不適合血縁者間末梢血幹細胞移植においては、MFI 5,000、臍帯血移植においては MFI 1,000 が一つの基準として受け入れられている。ボーダーラインにおいては、補体結合性、flow cytometric crossmatch (FCXM)、希釈後の反応、抗体値の推移を含めて判断することが望ましいが実臨床上は判断が容易でない場合も多い¹⁹⁾。代替ドナーの有無も含めて考慮する必要がある。

3) 検査時点と結果の伝え方

抗 HLA 抗体は、輸血、妊娠、既往移植などを契機として新たに産生・増強される。2026 年 EBMT 勧告では、HLA 不適合血縁および非血縁者間移植や臍帯血移植の候補者について、紹介時にスクリーニングを行い、陰性であっても前処置開始の少なくとも 1 か月前に再検することが推奨されている⁵⁾。その後に輸血を受けた場合や、脱感作治療の前後など、抗体値が変化し得る状況では、臨床側と再検時期を調整する。

検査報告には、①抗 HLA 抗体スクリーニングの結果、

②推定特異性, ③候補ドナーに対する DSA の有無, ④ MFI と検査条件, ⑤前回値からの推移, ⑥判定上の限界などの情報を記載する。DSA が標的とするドナーは原則として回避する。代替ドナーがなく脱感作を行う場合には, 治療前後, 移植片輸注時, さらに移植後は抗体が消失または少なくとも MFI 2,000 未満となるまで, 継続してモニタリングする^{5,19)}。

5. 最先端の話題

1) 機能的 HLA 適合性: DPB1, エプレット, PIRCHE

同じ 1 アレル不適合であっても免疫反応の強さが異なることから, HLA-DPB1 の TCE モデル, HLA 発現量, peptide-binding motif, エプレット, PIRCHE などの評価法が提案されている²⁰⁻²³⁾。これらは, HLA を単なる一致・不一致としてではなく, 提示されるペプチドや T 細胞による認識の違いまで含めて評価しようとする試みである。

2026 年 EBMT 勧告では, 機能的な HLA 適合性に關する推奨は, 独立した複数研究で再現された指標に限定されている。また, その多くは非 PTCy 移植で得られたエビデンスである。HLA-DPB1 TCE の影響も PTCy 下では弱まる可能性があり, 現時点では PTCy 移植において DPB1 を主要なドナー順位付け因子とすることは推奨されていない⁵⁾。エプレットや PIRCHE は有望な追加情報であるが, 通常のアレル適合性や DSA 評価を置き換えるものではない。

2) 移植後再発と HLA loss

HLA 不適合移植後の白血病再発では, 腫瘍細胞が, ドナーと共有していない患者側の HLA アレルまたはハプロタイプを失い, ドナー T 細胞による免疫監視から逃避することがある。これを HLA loss と呼び, 主として染色体 6p の copy-neutral loss of heterozygosity によって生じる²⁴⁾。ハプロ移植後に特徴的な現象として知られているが, HLA 不適合非血縁者間移植後にも, 低頻度ながら認められる。

GVH 方向に不適合を有するドナーからの移植後に再発し, ドナーリンパ球輸注または再移植を検討する場合には, 可能であれば HLA loss 解析を考慮する。解析には腫瘍細胞を含む検体を用い, 定量性を備えた NGS 法などが推奨される⁵⁾。HLA loss が確認された場合には, 同一ドナー, あるいは同じ HLA アレル・ハプロタイプ

を標的とするドナーからの免疫療法は避け, 異なる HLA を有するドナーを検討する。HLA 検査は, 移植前のドナー選択だけでなく, 移植後再発時の治療方針にも関与する。

6. まとめ

PTCy の普及により, HLA 複数不適合ドナーを用いた移植の安全性は向上し, ドナー検索は, 候補を順番に絞り込む方法から, 複数の移植ソースを並行して評価する方法へと変化しつつある。しかし, HLA の意義が失われたわけではなく, 移植ソースと GVHD 予防法によって, その重みが変わったと理解すべきである。

利益相反

申告すべき事項なし

参考文献

- 1) 諫田淳也. 同種造血幹細胞移植における HLA 適合度と移植成績. MHC 2018; 25: 112-119.
- 2) 諫田淳也. 同種造血幹細胞移植における HLA 不適合の臨床的意義. 臨床血液. 2023; 64: 1158-1165.
- 3) 諫田淳也. 同種造血幹細胞移植 —新時代の移植ドナーの選び方—. 臨床血液. 2025; 66: 629-634.
- 4) Jimenez Jimenez AM, Spellman SR, Politikos I, et al. Allogeneic hematopoietic cell donor selection: contemporary guidelines from the NMDP/CIBMTR. Transplant Cell Ther. 2025; 31: 973-988.
- 5) Arrieta-Bolaños E, Lima ACM, Andreani M, et al. HLA matching in contemporary haematopoietic cell transplantation: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Bone Marrow Transplant. 2026 Jun 2. doi:10.1038/s41409-026-02922-0. Online ahead of print.
- 6) Sugita J, Kuroha T, Ishikawa J, et al. Posttransplant cyclophosphamide in unrelated and related peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched and 1 allele mismatched donor. Bone Marrow Transplant. 2024; 59: 344-349.
- 7) Wada F, Iwasaki M, Hirayama M, et al. Donor selection in T-cell-replete haploidentical donor peripheral blood stem cell transplantation. Leukemia. 2025; 39: 951-961.
- 8) Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, et al. Impact of HLA epitope matching on outcomes in haploidentical HSCT with distinct GVHD prophylaxes. Transplantation. 2025; 109: 1241-1250.
- 9) Al Malki MM, Bo-Subait S, Logan B, et al. Post-Transplant

- Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Mismatched Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2025; 43: 2772-2781.
- 10) Shaw BE, Jimenez-Jimenez AM, Burns LJ, et al. Three-Year Outcomes in Recipients of Mismatched Unrelated Bone Marrow Donor Transplants Using Post-Transplantation Cyclophosphamide: Follow-Up from a National Marrow Donor Program-Sponsored Prospective Clinical Trial. *Transplant Cell Ther.* 2023; 29: 208.e1-208.e6.
 - 11) Arrieta-Bolaños E, Bonneville EF, Crivello P, et al. Human leukocyte antigen mismatching and survival in contemporary hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2024; 42: 3287-3299.
 - 12) Shaffer BC, Gooptu M, DeFor TE, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Attenuates Disparity in Outcomes Between Use of Matched or Mismatched Unrelated Donors. *J Clin Oncol.* 2024; 42: 3277-3286.
 - 13) Yokoyama H, Morishima Y, Fuji S, et al. Impact of HLA allele mismatch at HLA-A, -B, -C, and -DRB1 in single cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26: 519-528.
 - 14) Watanabe M, Konuma T, Imahashi N, et al. Scoring system for optimal cord blood unit selection for single cord blood transplantation. *Cytotherapy.* 2024; 26: 286-298.
 - 15) Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 2010; 116: 2839-2846.
 - 16) Fuji S, Oshima K, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation on behalf of the Transplant Complications Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 722-728.
 - 17) Jo T, Arai Y, Hatanaka K, et al. Adverse effect of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies directed at HLA-DP/-DQ on engraftment in cord blood transplantation. *Cytotherapy.* 2023; 25: 407-414.
 - 18) Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood.* 2010; 115: 2704-2708.
 - 19) Kongtim P, Vittayawacharin P, Zou J, et al. ASTCT consensus recommendations on testing and treatment of patients with donor-specific anti-HLA antibodies. *Transplant Cell Ther.* 2024; 30: 1139-1154.
 - 20) Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 366-374.
 - 21) Petersdorf EW, Malkki M, O'Huigin C, et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2015; 373: 599-609.
 - 22) Morishima S, Shiina T, Suzuki S, et al. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood.* 2018; 131: 808-817.
 - 23) Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, et al. Impact of HLA epitope matching on outcomes after unrelated bone marrow transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13: 811733.
 - 24) Vago L, Perna SK, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 478-488.

HLA compatibility in hematopoietic stem cell transplantation

Junya Kanda, MD, PhD¹⁾

¹⁾ Department of Hematology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Human leukocyte antigen (HLA) compatibility is associated with graft-versus-host disease, graft failure, non-relapse mortality, and relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Traditionally, donor selection was largely based on a hierarchical framework centered on the degree of HLA compatibility. The increasing use of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) has improved the safety of haploidentical related and HLA-mismatched unrelated donor transplantation, thereby increasing the relative importance of factors such as donor age, graft availability, and the time required to proceed to transplantation. However, PTCy reduces but does not eliminate the effects of HLA disparity, and the clinical relevance of HLA mismatches varies according to donor type, GVHD prophylaxis, and graft source. In cord blood transplantation, HLA compatibility should be assessed together with CD34-positive cell dose and other measures of unit quality. Donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) remain an important risk factor for graft failure in HLA-mismatched transplantation; therefore, high-resolution HLA typing of candidate grafts and careful assessment of antibody specificity are essential. This review summarizes the basic interpretation of HLA compatibility, the role of HLA in the PTCy era, cord blood transplantation, practical DSA assessment, and the contribution of histocompatibility laboratories to donor selection and transplant management.

Key Words: hematopoietic cell transplantation, HLA compatibility, post-transplant cyclophosphamide, cord blood transplantation, donor-specific anti-HLA antibody

掲載訂正に関するお知らせ

対象論文

MHC 第32巻第2号 シリーズ

生物統計学 (1) —その歴史と医学分野への貢献—

https://www.jstage.jst.go.jp/article/mhc/32/2/32_68/_article/-char/ja

(誤) ジャージー・ネイマン流

(正) ネイマン-ピアソン流

抄録集

第1回日本組織適合性学会関東地方会学術集会抄録集

会 期：2026年5月9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：鬼塚真仁（東海大学医学部血液腫瘍内科）

教育講演

血縁HLA不適合移植の挑戦と課題

池亀和博

愛知医科大学造血細胞移植センター

ハプロ移植（2本のHLAハプロタイプのうち1本のみを共有する血縁ドナーからの移植）は、PTCyレジメン（PTCyハプロ）の確立以降、急速に普及し、ドナープールの拡大に寄与してきた。しかしながら、非寛解症例や移植後再発に対する治療効果には依然として限界がある。最大の治療失敗の要因は再発であり、その機序の一つとしてHLA-LOHは明確な理論的基盤を与える。

この状況は、約30年前に我々がハプロ移植に取り組み始めた当初と似ている。当時、我々は単なるドナープールの拡大にとどまらず、非寛解症例やHLA一致移植後再発に対してより強力なGVL効果を追求した結果として、ステロイドを用いたハプロ移植（ステロイドハプロ）という方法に到達した。

では現在、非寛解症例やPTCyハプロ後の再発に対しては、どのような戦略が考えられるだろうか。その一つの可能性として、フルアロ移植（2本のHLAハプロタイプのいずれも共有しない血縁ドナーからの移植）や夫婦間移植といった新たなアプローチを模索している。

本講演では、とりわけHLAの観点から見たHLA不適合移植の現状と課題について議論する。具体的には、ドナーT細胞のHLA拘束性を、共有HLA、ドナー固有HLA、患者固有HLAに分けて考察する。また、造血細胞移植と臓器移植に共通する課題として、抗HLA抗体に関する話題を提示し、HLAに造詣の深い先生方との議論を深めたい。

特別講演

HLA class II を介した慢性 GVHD と自己免疫疾患の病態クロストーク

森田 薫

都立駒込病院

慢性 GVHD (cGVHD) は、一般に炎症から線維化に至る 3 つのフェーズで説明されることが多いが、実際には患者ごとに極めて多彩な臨床症状を呈する異質な病態の集合体である。本シンポジウムでは、一元的な理解を超えた cGVHD の個別病態を紐解くため、自己免疫疾患における最新のパラダイムを鏡としつつ、ドナー・レシピエント間の免疫学的不一致という特有の背景から生じる、複雑な同種免疫応答の諸相を考察する。

自己免疫疾患のゲノム解析 (GWAS) では、HLA class II 領域が圧倒的なリスク因子として突出しており、従来は T 細胞が病態の主座であると考えられてきた。しかし、近年の CD19 CAR-T 細胞療法による劇的な治療効果の報告は、自己抗体産生を担う B 細胞が病態成立に不可欠であることを改めて示した。これら「T 細胞 (HLA)」と「B 細胞 (自己抗体)」を分子的につなぐのが、変性した自己タンパク質が HLA class II と複合体

を形成する「ネオセルフ」という概念である。

このモデルは、cGVHD における特定のアレル依存的な同種免疫応答を理解する上でも極めて重要である。事実、Female-to-Male 移植における DRB1*15:02 等の特定のアレルと cGVHD 発症の強い相関や、病変局所の血管内皮における HLA class II を介した DBY 等の抗原提示は、cGVHD の多様なフェノタイプを決定づける一端となっている。

本セッションでは、HLA class II と cGVHD の関係について、ネオセルフのみならず、異所性 HLA 発現による組織攻撃や、再発抑制に関わる GVL 効果への寄与など、多面的な角度から議論を深めたい。未だ個別化治療への道筋は険しいものの、HLA class II を介した抗原提示機構を精査することが、cGVHD という複雑な疾患の本態解明に繋がることを期待する。

ワークショップ

HLA 基礎的内容 (学生教育)

中島一樹

東京大学医学部附属病院輸血部

HLA は自己と非自己の識別を担い、固形臓器移植や造血幹細胞移植における組織適合性評価に不可欠である。移植件数の増加に伴い HLA 検査の需要は拡大し、抗 HLA 抗体検査および HLA タイピングは従来の血清学的方法から蛍光ビーズ法や次世代シーケンシング (NGS) 法へと移行した。高感度・高解像度の結果が得られるようになった一方、エピトープ、エプレット解析等の詳細な評価が求められ、非特異反応の鑑別を含めて、結果の解釈は高度に複雑化している。また HLA の臨床応用は移植医療に留まらず、血小板輸血不応、疾患感受性、がん免疫療法、薬剤過敏症予測など多岐にわたる。こうした移植医療の進展や検査の高度化、応用範囲の拡大に伴

い、臨床のみならず教育現場においても HLA に関する知識の重要性は高まり、学生時代からの基礎知識の習得が不可欠となっている。当検査室では、臨床検査技師養成課程および医学部学生の実習を受け入れ、赤血球系・感染症検査、血液製剤管理に加えて HLA 関連のプログラムも積極的に取り入れている。時間的制約や試薬コストを踏まえ、臨床検査技師養成課程の実習では講義、机上演習、検査室の見学を中心に実施し、医学部実習では希望者を対象に、残余試薬や期限切れの試薬を活用して HLA タイピングを行っている。本ワークショップでは、当検査室における教育内容と取り組みを紹介し、今後の HLA 教育の在り方について検討する。

ワークショップ

HLA 抗原をやさしく理解する ～ Eplet (エプレット) からみた HLA 抗原の分類と交差反応性～

内田みゆき

日本赤十字社中央血液研究所

抗血清による HLA 抗原の解析の進歩により、従来単一と考えられていた抗原は、ブロード抗原、スプリット抗原、アソシエート抗原へと再分類された。一方で、アミノ酸配列に差異が存在しても血清学的には同一抗原として認識される場合がある。これは、抗体が認識するアミノ酸残基が HLA 分子の立体構造上で露出しているかどうかによって依存しており、配列の違いが必ずしも免疫学的な違いを意味しないことを示している。これをより精緻にしたのが Eplet の概念である。

Eplet とは、抗体が実際に結合するアミノ酸残基を立体構造上の位置も含めて定義したものであり、従来の血清学的分類を分子レベルで説明するものである。かつて

CREG (交差反応性群) として経験的に整理されていた抗原間の共通反応性は、Eplet の概念によってアミノ酸配列の観点から説明できるようになった。たとえば、過去には、HL-A4 および HL-A6 と呼ばれた抗原は、現在ではそれぞれ HLA-Bw4 および HLA-Bw6 として知られる共通エピトープとして再定義されており、HLA-B ローカス抗原の分類指標として重要である。また、一部の HLA-A 抗原にも認められることから、抗原間で共有されるアミノ酸配列に起因する交差反応性を示す典型例でもある。

本ワークショップでは、抗原分類と抗体特異性の理解を目的として、HLA 抗原の分類および交差反応性をアミノ酸配列の観点から概説する。

一般演題 1

HLA 適合血小板ドナーにおける HLA 型未同定検体の解析

内田みゆき¹, 高橋大輔¹, 清水まり恵¹, 黒田ゆかり¹, 鎌田裕美¹, 成田玲子², 田中 文³, 藤坂盛次⁴,
小林洋紀⁵, 鳥居紀宏⁶, 高 陽淑⁷, 山田哲也⁸, 藤本 量⁹, 岡崎 仁¹, 谷 慶彦¹

¹ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所, ² 日本赤十字社北海道ブロック血液センター,

³ 日本赤十字社東北ブロック血液センター, ⁴ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター埼玉製造所,

⁵ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター, ⁶ 日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター,

⁷ 日本赤十字社近畿ブロック血液センター, ⁸ 日本赤十字社中四国ブロック血液センター,

⁹ 日本赤十字社九州ブロック血液センター

【目的】日本赤十字社では HLA 適合血小板ドナーの HLA タイピングに SSO 法を導入している。本研究では、SSO 法で未同定となったアレルの集計をするとともに、外国人アレルの動向を調査した。

【方法】2010 年 4 月から 2025 年 6 月に HLA タイピングを実施した 487,965 検体を対象とした。SSO 法で未同定となった検体はサンガー法または NGS 法で確認した。日本組織適合性学会 HLA 推定アレル一覧表（2025 年度版）に基づき遺伝子頻度 0.01 % 未満を低頻度アレルと定義し、そのうち CIWD 3.0.0 において Common に分類されるアレルを外国人由来アレル、CIWD 以外を日本人低頻度アレルと定義して解析を行った。

【結果】未同定検体数は経時的な増加傾向を示した。低頻度アレル全体では、2010 年から 2025 年にかけて 0.07 % から 0.15 % へと緩やかな増加を認めた。低頻度アレルのうち、日本人低頻度アレルの割合は 0.02-0.04 % で推移し、大きな変動を認めなかった。一方、外国人由来アレルの割合は、2010 年に 0.031 %, 2015 年に 0.035 %, 2020 年に 0.049 %, 2025 年に 0.098 % と、明らかな増加傾向を示した。

【考察】近年、国内総人口に占める外国人人口の増加に伴い、輸血・移植関連検査への影響が懸念される。本邦における低頻度アレルの地域性や経時的動向について継続的な把握が必要である。

一般演題2

Long-read シーケンシングによる HLA クラス I タイピングの確立

清水まり恵¹, 高橋大輔¹, 豊田 駿², 長門正貴², 内田みゆき¹, 鎌田裕美¹, 黒田ゆかり¹, 宮田茂樹¹¹ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所, ² 湧永製薬株式会社試薬・診断薬事業部

【背景】HLA タイピングは、rSSO 法や Sanger 法、short-read NGS が主流であるが、HLA 領域の高度な多型性により、phase ambiguity の解消が困難な場合がある。

【目的】本研究では、long-read 次世代シーケンサー (Sequel II e, PacBio 社) を用いた HLA クラス I (A, B, C) タイピング法の確立と、その実用化に向けた評価を目的とした。

【方法】評価試料は、既知の HLA 型を有する研究同意を得た献血者由来検体 48 例。各 HLA ローカスについて全エキソン領域を網羅するプライマーを設計し、PCR 増幅産物にバーコード配列およびダンベル型構造

(SMRTbell アダプター) を付加した。その後、PacBio システムを用いてシーケンシングを実施し、得られたデータに基づき HLA タイピング解析を行った。

【結果および考察】48 例すべての検体において正確なタイピングが可能であり、既知タイプと比較して不一致は認められなかった。得られたリードは長鎖かつ高品質で、十分なリード長およびリード数が確保されていた。さらに、マッピング率はほぼ 100% と良好で、ノイズも低値 (3~10%) で安定していた。以上より、本手法は HLA クラス I タイピングに関して高精度かつ安定した解析が可能であり、従来法では困難であった phase ambiguity の解消に有用な技術であると考えられた。

一般演題3

造血幹細胞移植後再発における HLA クラス II 遺伝子の広範な転写低下の同定

吉川枝里¹, 椎名 隆², 八幡 崇³, 鈴木進悟², 重成敦子², アブドゥル アジズ³, 豊崎誠子¹, 小川吉明¹, 川田浩志¹, 鬼塚真仁¹¹ 東海大学医学部血液腫瘍内科, ² 東海大学医学部分子生命科学, ³ 東海大学医学部生体防御学

【目的】造血幹細胞移植後の HLA 発現低下は重要な免疫逃避機構である。本研究では、移植後再発例における HLA 発現変化を座位別に解析するとともに遺伝子異常との関連を検討し、HLA 発現低下を介した再発機序の解明を試みた。

【方法】白血病の再発 18 例および非再発 10 例を対象とした。腫瘍細胞由来 RNA を用い、NGS により HLA 12 座の転写量を解析した。発現低下例では DNA/RNA 配列異常を解析した。

【結果・考察】再発 18 例中 12 例で移植後に HLA 発現低下・欠失を認めた。発現変化を認めたアレルの頻度は、クラス I (20.5%) に対しクラス II (65.7%) で有意に高く、特に DQB1 (76.9%) で顕著であった。再発群

の移植前後比較では、クラス II 5 座で転写量が移植後に低下し、特に DQ で顕著であった ($p < 0.004$)。これらはドナー不一致アレルや特定アレルに依存しない広範なクラス II 発現低下であった。一方、配列異常は 2 例と稀であった。さらに再発群は初発時から非再発群に比して DQB1/DPB1 の転写量が有意に低く ($p < 0.05$)、再発リスク予測の指標となりうると考えられる。

以上より、移植後再発ではクラス II (特に DQ) の転写低下が免疫逃避の主要因である可能性が示唆された。構造異常が稀なことから、エピジェネティックな制御や転写因子の変容の関与が推察され、これらを標的とした再発予防戦略の開発が期待される。

一般演題 4

SARS-CoV-2 ワクチン接種後の発熱と HLA 多型との関連解析

檜島大基¹, 立石恒一郎², 鈴木進悟¹, 重成敦子¹, 伊藤さやか¹, 山本典生², 椎名 隆¹,
東海大学 COVID-19 解析グループ

¹ 東海大学医学部分子生命科学, ² 東海大学医学部生体防御学

【目的】 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の発熱と HLA 多型との関連は報告されているが、性別や年齢を考慮した研究は十分ではない。本研究では、BNT162b2 ワクチン接種後の発熱と HLA 多型との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 性別と年齢を考慮しながら、接種前後の体温の実測値と HLA 多型との関連解析を東海大学病院に勤務する医療従事者 208 人 (20~67 歳) を対象に行った。HLA 多型情報は、HLA 遺伝子 8 座を対象に NGS タイピング (SS-SBT) により得た (Shiina et al. 2012)。男女間や接種前後の平均体温の比較には Welch's test を実施した。また、高発熱群と低発熱群の間の HLA 頻度の

比較は、両側 Fisher の正確確率性検定を実施した。

【結果および考察】 実測体温の上位 25% を高発熱群、下位 25% を低発熱群とし、それら 2 群間の HLA 関連解析を行った結果、両群に高頻度な計 8 種類の発熱関連アレルを同定した。それらアレルから、日本国内で頻度の高い HLA ハプロタイプが推定された。さらには、それらハプロタイプに共通した HLA-DQB1 遺伝子のアミノ酸配列を用いた関連解析から、HLA-DQB1 遺伝子の抗原ペプチド結合ポケット 9 をコードする 57 番目のアミノ酸において、*DQB1*03:02* と *DQB1*04:01* は発熱の促進および抑制にそれぞれ最も強く関連することを見出した。

一般演題 5

タンパク質言語モデル (ESM-C) による
分子機能部位の推定とその解釈

小玉信之^{1,2}, 竹下昌孝^{1,2}, 比島智子^{1,2}, 酒井健太^{2,3}, 鈴木大志¹, 北山智草¹, 平井理泉¹,
佐伯昌造⁴, 佐々木隆志^{4,5}, 川原 稔^{4,5}, 二宮 崇⁵, 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 国際骨髓腫先端治療研究センター, ³ 東北大学医学部,

⁴ 愛媛大学総合情報メディアセンター, ⁵ 愛媛大学データサイエンスセンター

【背景と目的】 近年、自然言語処理ではアテンション機構を備えた BERT や GPT などの Transformer 系モデルが登場し、性能が大きく向上した。GPT は大規模言語モデルとして高性能だが、情報が限られる条件では BERT が有利となる場合もある。このような中、アミノ酸配列を文章として学習するタンパク質言語モデル (pLM) が提案されている。本研究では、BERT を基盤とする ESM-C (Cambrian) モデルを用い、各アミノ酸の解釈を物理量モデルと比較して評価した。また HLA 分子に適用、機能部位推定への有用性を検証した。

【方法】 ESM-C-600m (1152 次元) を用い、20 種のアミノ酸の埋め込み表現を主成分分析により可視化し、物理

量に基づく 2 次元マップと比較した。また HLA 分子の配列部位ごとの尤度を算出、機能部位の推定を試みた。

【結果】 各アミノ酸は主成分解析により独立した 19 次元のベクトルで表現され、2 次元への射影は物理量に基づくマップとトポロジー的に対応した。また、推定した HLA 分子のアミノ酸尤度が実際の配列と最も乖離した部位は、CD8 分子との結合部支持領域に位置していた。

【考察】 ESM-C モデルは配列学習のみでアミノ酸の性状を把握していると考えられる。また AlphaFold3 が配列情報から立体構造を推定可能とする一方で、pLM は機能的文脈を含む解析が可能であることが示唆された。

抄録集

第 25 回日本組織適合性学会近畿地方会抄録集

プログラム

開会の挨拶 9 時 10 分

オープニングセミナー 9 時 15 分～10 時 15 分

座長 谷 慶彦（日本赤十字社 血液事業本部）

「The 19th International HLA & Immunogenetics Workshop (19th IHIWS) を振り返って」

椎名 隆（東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学）

一般演題 10 時 15 分～11 時 30 分

座長 栗田絵美（広島大学病院 診療支援部）

木野佑亮（公益財団法人 HLA 研究所 検査部）

1) 新生児同種免疫性血小板減少症（NAIT）の診断支援における輸血部門の役割

～2 症例と運用経験から～

○蓮輪亮介（大阪公立大学医学部附属病院 輸血部）

2) 臍帯血由来血液細胞表面の HLA class II 抗原発現解析法の検討

○小田 晃, 黒石 歩, 高 陽淑, 松山宣樹, 石井博之, 木村貴文（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

3) HLA 検査室の運用と課題～ブランチラボと医療機関の協働～

○石本倫子¹⁾, 黒岩万里子¹⁾, 大矢裕仁²⁾, 筒井義和²⁾, 関 佐織²⁾, 清遠由美¹⁾（高知医療センター¹⁾, LSI メディエンス検査室²⁾）

4) 近畿地方会春季セミナー（HLA について学ぼう！語ろう！in 九州）報告

○高山智美¹⁾, 黒田ゆかり²⁾, 高 陽淑³⁾, 進藤岳郎⁴⁾（大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター¹⁾, 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所²⁾, 日本赤十字社近畿ブロック血液センター³⁾, 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⁴⁾）

5) グローバルでの HLA 検査自動化装置の導入・活用事例

○横沢佑弥, 山本 希, 新井千花, 益尾清恵（株式会社ベリタス）

6) HLA 関連検査の自動化に向けた取り組みとその現状について

○丹羽紀実¹⁾, 濱野京子¹⁾, 平口素子¹⁾, 菱田理恵¹⁾, 加藤陽乃¹⁾, 金城颯真¹⁾, 庄子皓太¹⁾, 橋本誠司¹⁾, 城 友泰¹⁾, 新井康之¹⁾, 長尾美紀¹⁾, 横沢佑弥²⁾, 新井千花²⁾ (京都大学医学部附属病院検査部¹⁾, 株式会社ベリタス²⁾)

7) 新規代替血液製剤 Hemoglobin vesicles に対するヒト免疫応答と HLA-DR の関係

○安積秀一¹⁾, 坂田飛鳥¹⁾, 酒井和哉¹⁾, 酒井宏水²⁾, 松本雅則^{1, 3)} (奈良県立医科大学 輸血部¹⁾, 奈良県立医科大学 化学教室²⁾, 奈良県立医科大学 血液内科学講座³⁾)

ランチョンセミナー

11 時 40 分～12 時 40 分

座長 酒井和哉 (奈良県立医科大学 輸血部)

「再生不良性貧血における HLA クラス I アレル欠失血球の検出と臨床応用」

材木義隆 (金沢大学附属病院 先端医療開発センター, 同 血液内科)

共催: ノバルティスファーマ株式会社

近畿地方会世話人会

12 時 50 分～13 時 30 分

総会

13 時 40 分～14 時 00 分

会長シンポジウム

14 時 10 分～15 時 40 分

座長 酒井和哉 (奈良県立医科大学 輸血部)

「HLA と KIR で挑む移植の壁: GVHD と抗体関連拒絶, そして移植後再発」

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)

「HLA クラス II ペプチド提示能の定量化: 予測アルゴリズムとの性能比較および自己免疫疾患研究への応用」

宮寺浩子 (筑波大学・医学医療系 遺伝医学)

特別講演

15 時 50 分～16 時 50 分

座長 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))

「異種移植の臨床応用～MHC の役割と組織適合性検査の意義～」

小林孝彰 (愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科))

閉会の挨拶

16 時 50 分～

会員意見交換会

17 時 00 分～17 時 50 分

オープニングセミナー

座長 谷 慶彦

日本赤十字社 血液事業本部

The 19th International HLA & Immunogenetics Workshop (19th IHIWS) を振り返って

椎名 隆

東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学

国際 HLA・免疫遺伝学ワークショップ (International HLA & Immunogenetics Workshop; IHIWS) は、世界での HLA および免疫遺伝学分野の研究者や専門家が基礎から臨床までの様々なプロジェクトに取り組み、4, 5 年毎に世界中から得られた研究データや知見を持ち寄り、それらデータをもとに合宿形式で活発に議論を交わす国際的な学術集会である。1964 年の第 1 回国際組織適合性ワークショップ (1st IHWS, ダーハム, USA) 開催以来、数年ごとに世界各地で開催されており、それらの研究データは HLA の型の決定や命名法の整備など、この分野の基幹となる様々な取り決め、国際的なデータベースの構築およびその時代の先端技術を積極的に取り入れた共同研究に展開されている。また、臓器移植や骨髄移植のための組織適合性検査、自己免疫疾患、感染症、薬剤副作用などにも臨床応用されている。その一方、IHIWS での議論はラウンジでのコーヒーブレイクやディナータイムにも及び、参加者同士の交流が自然に深まる、学会とは異なる独特な雰囲気が魅力である。

これまでに 18 回の IHIWS が開催されてきたが、19th

IHIWS が (2026 年 5 月 19 ~ 24 日に静岡県沼津市) で開催された。国内では、1991 年に神奈川県横浜市で開催された第 11 回国際組織適合性ワークショップ以来 35 年ぶりの 2 度目の開催となった。世界 36 か国から 307 名の方々が参加され、「Diversity and Integration」をテーマとして 5 月 19 日の追悼シンポジウムと招待講演、20 日、21 日、23 日のワークショップ、22 日の観光、および 24 日のプロジェクトサマリー報告会を通じて盛大に執り行われた。ワークショップは、免疫遺伝学、抗原性および免疫原性、バイオインフォマティクスの 3 つのコンポーネントに分かれており、免疫遺伝学コンポーネントでは 12 種類のプロジェクト、抗原性および免疫原性コンポーネントでは 10 種類のプロジェクト、バイオインフォマティクスコンポーネントでは 4 種類のプロジェクトの計 26 種類のプロジェクトが展開された。

本セミナーでは、19th IHIWS の開催が日本に決定された 2022 年 9 月 20 日から開催当日までの軌跡を振り返るとともに、それらプロジェクトの成果を紹介したい。

一般演題

座長 栗田絵美（広島大学病院 診療支援部）
木野佑亮（公益財団法人 HLA 研究所 検査部）

新生児同種免疫性血小板減少症（NAIT）の 診断支援における輸血部門の役割 ～ 2 症例と運用経験から～

蓮輪亮介

大阪公立大学医学部附属病院 輸血部

【はじめに】新生児同種免疫性血小板減少症（NAIT）は、ヒト血小板特異抗原（HPA）またはヒト白血球抗原（HLA）の母児間不適合により産生された母体由来抗体が胎児へ移行し発症する血小板減少症である。これらの抗体を迅速に検出し、診断支援、輸血支援および次回妊娠を見据えた周産期管理へつなげることは輸血部門の重要な役割である。今回、当院における NAIT 診断の運用と経験症例を報告する。

【運用】当院では、生後数日以内に血小板減少を認めた場合、輸血部門より治療開始前の HPA・HLA 抗体スクリーニング検査用検体の提出を促している。検体提出後は速やかに検査を実施し結果を報告するが、抗体が既に血小板へ結合・消費され陰性となる場合もあるため、日本赤十字社へ精査を依頼している。精査では HLA・HPA タイピング、HLA・HPA 抗体検査、リンパ球クロスマッチを実施するため、母児および父親検体の同時提出を調整し、結果解釈支援および次回妊娠時の情報提供を行っている。

【症例 1】第一子で抗 HPA-4b 抗体による NAIT を発症した既往を有した。第二子妊娠 29 週で抗 HPA-4b 抗体が確認され、妊娠 32 週で当院紹介となった。羊水を用いた

HPA タイピング検査で児が HPA-4a/b と判明し、IVIg（1g/kg/週）を開始した。妊娠 36 週で帝王切開術を施行し、出生時血小板数 $7.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ であったため IVIg（1g/kg）を投与した。1 週間後には $26.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで改善し、その後の経過は良好であった。

【症例 2】日齢 3 日目に紹介受診した。血小板数 $0.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著明低値を認め、輸血部門より NAIT を疑い精査を依頼した。母体に抗 HLA-A24、B55 等を認め、児では検出されなかったが、母体 HLA 抗体が児 HLA 型に対する特異性を有していたことから、母児間 HLA 不適合による NAIT と診断した。日齢 17 日目には血小板数 $23.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで回復し退院となったが、日齢 27 日目に再低下を認め再入院し、IVIg 追加投与後に改善した。

【まとめ】NAIT 診断において輸血部門は、抗体検査のみならず、早期診断支援、精査調整、結果解釈支援、輸血支援および次回妊娠を見据えた情報提供まで担う重要な役割を有すると考えられた。早期介入は重篤な出血合併症予防に寄与する可能性があり、多職種連携による周産期管理体制の構築が重要である。また、分娩時には症例に応じて HLA 適合血小板の事前準備を含めた輸血支援体制の整備が必要と考えられた。

臍帯血由来血液細胞表面の HLA class II 抗原発現解析法の検討

○小田 晃¹⁾, 黒石 歩¹⁾, 高 陽淑¹⁾, 松山宣樹¹⁾, 石井博之¹⁾, 木村貴文¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

【目的】近年、臍帯血移植 (CBT) において、HLA-DQ, DP に対するドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) の存在によって、CBT 後の生着率を低下させることが報告された (Jo et al. 2023)。このことから、CBT における DRB1 以外の HLA-Class II 抗原に対するアロ抗体の重要性が示唆された。このような抗体との反応性を確認するために行う臍帯血クロスマッチの検査条件設定における基礎データ収集を目的に、我々は、第 33 回日本組織適合性学会大会にて、FCM による 6 cell lineage IFT 法 (6cell IFT) を応用し、臍帯血由来血液細胞種ごとの HLA class I および class II 抗原の発現量を成人サンプルと比較し報告した。今回我々は、詳細に解析するために対象を HLA-Class II に絞って、臍帯血由来血液細胞上の HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP 抗原の発現量を測定し、成人由来血液細胞を対照として比較したので、報告する。

【方法】サンプルには、提供に至らなかった臍帯血由来血液 4 例および比較対象として献血者由来血液 3 例を用いた。フローサイトメトリーを用いた各血液細胞と反応する抗体の測定法である 6cell IFT (Matsuyama et al. 2006) を応用して、5 種類の細胞 (好中球, CD20 陽性 B リンパ球, CD4 陽性 T リンパ球, 単球, 好塩基球) を、抗ヒト CD20 抗体, CD4 抗体, CD14 抗体, CD123 抗体を用いてゲーティングした。さらに、抗ヒト HLA-DR 抗体, HLA-DQ および HLA-DP 抗体を用いて蛍光標識し、

それぞれの血液細胞上の HLA 抗原発現量を確認した。

【結果】臍帯血由来血液および献血者由来血液ともに、HLA-DR, DQ, DP 抗原を測定可能であった。臍帯血由来血液の B リンパ球 MFI (Median Fluorescence Intensity) は、HLA-DR 14085.0 ± 3640.5 HLA-DQ 1387.3 ± 358.4 HLA-DP 42.8 ± 1.5 であり、単球においては、HLA-DR 5010.0 ± 845.3 HLA-DQ 270.8 ± 38.7 HLA-DP 170.0 ± 11.4 であった。献血者由来血液の B リンパ球 MFI (Median Fluorescence Intensity) は、HLA-DR 11036.0 ± 2633.4 HLA-DQ 1340.0 ± 931.0 HLA-DP 57.7 ± 16.6 であり、単球においては、HLA-DR 4305.0 ± 543.3 HLA-DQ 301.7 ± 42.0 HLA-DP 221.3 ± 34.6 であった。また、HLA-class II を発現していない好中球, CD4 陽性 T リンパ球, 好塩基球においては、臍帯血由来および献血者由来血液ともに蛍光を認めなかった。

【考察】今回の検討では、例数が少なく有意差を比較することができなかったものの、臍帯血由来血液細胞上の HLA-class II の各抗原の発現を確認可能であることが判明した。そして、各血液細胞上の HLA-class II 抗原の大部分は HLA-DR であることが示唆され、臍帯血クロスマッチによって HLA-DQ や HLA-DP に対する抗体を検出するためには、抗原量の違いを考慮したサンプル量の設定などが検出感度に関与すると考えられた。

HLA 検査室の運用と課題～ブランチラボと医療機関の協働～

○石本倫子¹⁾，黒岩万里子¹⁾，大矢裕仁²⁾，筒井義和²⁾，関 佐織²⁾，清遠由美¹⁾

高知医療センター¹⁾，LSI メディエンス検査室²⁾

【背景】当院の検体検査はブランチラボが担い、HLA 検査もその対象である。現在はブランチラボ技師が検査を実施し、病院技師が結果確認と JOT 関連業務を行っている。ブランチラボ側では、教育体制や手順書・マニュアル整備の基盤があり、検査手順の標準化や未経験技師への系統的な教育を進めやすいという利点がある。一方で、HLA 検査が専門性の高い分野であるため、習熟した技師の確保が困難であり、未経験技師の配置も多く、技術・知識の継承が課題であった。さらに臨床との接点が乏しいため患者背景や臨床医の意図を把握しにくく、数年ごとのプロポーザルによる委託先変更に伴い、育成した技師を失うリスクもあった。病院側でも、HLA 検査の実務経験を積む機会がないため、技師が結果の意義や重要性を十分に理解・継承しにくいという課題があった。また、検査業務に直接携わることができず、教育機会が限られていた。

【現状と取り組み】ブランチラボ技師の育成と HLA 検査室の運用改善を目的として、勉強会・学会・QCWS への参加、他施設技師による講義および実技研修、院内腎移植カンファレンスへの参加を進めてきた。また、病院

側管理者に対して、HLA 検査業務への病院技師の協働を提案した。これらの取り組みにより、HLA 分野の知見や他施設の実践が多職種で共有され、QCWS で明らかとなった課題への対応が進んだ。さらに、患者背景や治療方針の共有、解釈困難例に対する相談体制の強化にもつながっている。他施設技師による講義には、医師や HLA 検査に従事していない病院技師も参加し、HLA 検査に対する理解を関係者間で深める機会となった。現在、ブランチラボ技師 2 名が認定 HLA 検査技術者取得を目指しているが、病院技師の直接的な業務協働はなお困難な状況にある。

【課題と展望】今後の課題として、委託先変更時における人材育成の継続性の確保、ならびに病院技師が実務を通じて知識・技術を継承できない現状が挙げられる。今後は、ブランチラボと病院双方の技師が所属の枠組みを超えて継続的に連携できる体制、もしくは病院技師が主体的に HLA 検査を担える体制の整備が望まれる。そのためには、現場レベルでの課題共有に加え、組織管理者の理解と支援を得ることが重要である。

近畿地方会春季セミナー（HLA について学ぼう！語ろう！ in 九州） 報告

○高山智美¹⁾，黒田ゆかり²⁾，高 陽淑³⁾，進藤岳郎⁴⁾

大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター¹⁾

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所²⁾

日本赤十字社近畿ブロック血液センター³⁾

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⁴⁾

日本組織適合性学会近畿地方会では、地方会の活性化と次世代を担う若い方々の発掘をひとつの目的として、春季セミナーを中四国や九州で出張開催している。第1回は2025年3月に広島で、第2回となる今回は2026年3月に福岡で開催した。

内容は2部構成で、前半は「検査報告書から紐解く HLA タイピングとエプレット解析に必要な基礎知識」「押さえておきたい組織適合性検査ポイント」をテーマとしたグループディスカッション（事前課題あり）、後半は臓器移植、造血幹細胞移植に関する2講演を行った。参加者は32名で、HLA 関連検査の経験年数は未経験4名、1年未満が8名、1年以上3年未満が3名、3年以上5年未満が2名、5年以上が15名であった。また、所属は病院が17名、血液センター・検査センターが9名、企業が6名であった。地方別では九州が20名、中四国が5名、近畿が5名、東海が1名、関東が3名であり、福岡での開催であったため九州からの参加数が最も多かった。

参加者のアンケート結果では、前半のグループディス

カッションの事前課題については「どちらかというと難しかった」が66.7%で最も多く、基礎知識の解説内容については「よくわかった」が70.8%で最も多かった。また、ディスカッションの雰囲気については「初対面でも発言しやすい雰囲気であった」、「新しい知識や事項を知ることができた」という回答が多かったが、一方で「ディスカッションの時間が短い」といった時間についての意見もあった。後半の HLA 講演会については「どちらの講義も良く分かった」が75%で最も多かった。

春季セミナーでのグループディスカッションは、様々な経験年数、所属の参加者が議論できる場として活発な意見交換がされ有意義であったといえる。また、開催を近畿以外の西日本各地とすることで、従来は参加が難しい方の参加も見込まれ、HLA を学ぶ機会の拡大にも寄与できていると考える。しかし、開催時間やディスカッションと講演の時間のバランスについては参加者から様々な意見があり、今後の課題とされた。

グローバルでの HLA 検査自動化装置の導入・活用事例

○横沢佑弥¹⁾, 山本 希¹⁾, 新井千花¹⁾, 益尾清恵¹⁾

株式会社ベリタス¹⁾

【はじめに】HLA は、ヒト遺伝子の中で最も多様性があることが知られている。このため、HLA タイピング検査および抗体検査の解釈は、一般的な遺伝子検査や抗体検査と比較して非常に複雑である。このため、検査担当者は測定結果をそのまま臨床医に報告するのではなく、その解釈などに多くの時間を要する。

欧米では、検査担当者による結果の解釈に十分な時間を確保するため、可能な限り測定工程を積極的に自動化する動きが数年前からある。大手大学病院や検査受託ラボに限らず、各病院単位で HLA 検査自動化装置の導入が拡大している。

本邦においては近年、移植学会でバーチャルクロスマッチ導入の指針が示され、バーチャルクロスマッチが臨床現場にて活用されつつある。バーチャルクロスマッチは測定結果を基に解釈・判断をする必要があり、解析に時間を要することが想定される。また、HLA 検査はその複雑性から、検査担当者の教育に時間を要することが課題とされており、HLA 検査自動化装置への注目が高まって

いる。

【内容】HLA 検査試薬を開発・提供している One Lambda では 10 年以上前から LABXpress という自動化装置を展開しており、40 台弱が導入されてきた。本装置は HLA タイピングである LABType および抗 HLA 抗体検査である LABScreen の自動化に対応し、LABScan (Luminex) による測定が可能である。

昨今では、NGS 法による HLA タイピングが一般的となり、その自動化へのニーズも高まっていることから、2024 年に HLA PRO がリリースされた。本装置は、従来の LABType および LABScreen の自動化に加え、NGS タイピング試薬である HybriType 及び AllType FASTplex NGS のライブラリ調製の自動化を実現している。

本演題ではグローバルにおける HLA 検査自動化装置の運用状況を紹介するとともに、自動化により実施可能な工程及び検査室や臨床にもたらすメリットについて報告する。

HLA 関連検査の自動化に向けた取り組みとその現状について

丹羽紀実¹⁾, 濱野京子¹⁾, 平口素子¹⁾, 菱田理恵¹⁾, 加藤陽乃¹⁾, 金城颯真¹⁾, 庄子皓太¹⁾, 橋本誠司¹⁾,
城 友泰¹⁾, 新井康之¹⁾, 長尾美紀¹⁾, 横沢佑弥²⁾, 新井千花²⁾

京都大学医学部附属病院検査部¹⁾, 株式会社ベリタス²⁾

【目的】当院では心臓移植以外の臓器移植が日常医療として行われており、2024 年実績で肝臓移植（脳死 14 件，生体 66 件），肺移植（脳死 27 件，生体 9 件）肝腎同時（脳死 3 件），腎臓移植（脳死 2 件，生体 8 件）脾臓移植（脳死 1 件），脾腎同時移植（脳死 2 件）であり年々増加傾向にある。それに伴い HLA 関連検査数の需要も増加している。5 年前と比較すると HLA タイピングが 1.5 倍（240 → 379 件），HLA 抗体スクリーニングが 5 倍（240 → 1217 件）となっている。一般的な輸血部門業務（血液型関連検査，血液製剤供給業務，CAR-T 関連業務，骨髓血や臍帯血，末梢血細胞等に関連した業務，各種治験など）も増加しており，限られた要員での運用が難しくなりつつあった。また要員の増員も容易ではなく，また検査部の他部門とのローテーションもあり継続的な人材育成も課題であった。

【方法】HLA タイピング，HLA 抗体スクリーニングのハンズオン時間削減，操作の簡易化を目標とし HLA Pro

を導入した。また要手法との比較検討を行った。

【結果】ハンズオン時間は 1/2 以下と大幅に短縮できている。操作性も従来に比して容易で担当できる要員の増加を見込んでいる。結果についても要手法に比し概ね良好な結果を得ている。

【課題】検体前処理など一部の用手法操作は残存しており，さらなる効率化を考える必要がある。

また試薬のデッドボリュームが発生しており，臨床側の要望を踏まえた上で検体数に応じた運用の最適化を検討していく必要がある。

【考察】現状では一定の検体数を確保できること，機器導入のコストを確保など一定の条件は必要となるが自動化を進めることで，他の業務への時間確保や人材育成の負担軽減につながっている。臓器移植件数も増加傾向でありこの状況はしばらく続くと想定され，手術自体への対応も増加する中，HLA 関連検査の自動化に向けた取り組みは必須と考えられる。

新規代替血液製剤 Hemoglobin vesicles に対するヒト免疫応答と HLA-DR の関係

安積秀一¹⁾, 坂田飛鳥¹⁾, 酒井和哉¹⁾, 酒井宏水²⁾, 松本雅則^{1, 3)}

奈良県立医科大学 輸血部¹⁾, 奈良県立医科大学 化学教室²⁾, 奈良県立医科大学 血液内科学講座³⁾

Hemoglobin vesicles (HbVs) は室温保管が可能で、血液型抗原を有しないことから新規代替血液製剤として治験が進められている。前臨床試験の安全性評価では、ラットやマウスを用いた検討では網内系貪食細胞の HbVs の取り込みや、T 細胞の分裂抑制効果、単球における HLA-class II の発現抑制などが報告されている。しかし、現在のところ、ヒトへの投与データが限られており、ヒトの体内で HbVs と免疫細胞がどのように相互作用するかについては明らかでない点も多い。

今回、我々は健常人のクエン酸全血検体より末梢血単核球細胞 (PBMC) を分離し、PKH67 で蛍光標識した HbVs (PKH67-HbVs) と 30 分間反応させ、flowcytometry (FCM) を用いて、単球および B 細胞と HbVs の相互作用を検討した。なお、PKH67-HbVs は 5% ヒトアルブミン溶液 (Alb-HbVs)、反応させる PBMC と同じドナー由来のクエン酸血漿 (SP-HbVs)、または同じドナー由来の非働化血漿 (IP-HbVs) とそれぞれ 37℃・1 時間で反応させた後、PBS で洗浄して検

討に用いた。SP-HbVs を用いると PKH67 のシグナルを発する単球の比率が上昇した。また、この条件下ではほとんどの B 細胞からも PKH67 のシグナルを検出することができた。しかし、IP-HbVs と反応させる条件において、単球では PKH67 のシグナルが減弱し、B 細胞では PKH67 のシグナルが消失した。この一連の反応における免疫細胞表面の HLA との関連を調べるため、HLA-DR (PE) の median fluorescent intensity (MFI) を各条件で比較したところ、単球・B 細胞における HLA-DR の MFI に有意な差はみられなかった。ところが、単球において、HLA-DR の中～高発現群と低発現群における PKH67-HbVs の取り込みの違いを各条件で比較したところ、Alb-HbVs および IP-HbVs 反応条件では、HLA-DR 中～高発現群の方が PKH67-HbVs の取り込みが良いが、自己血漿反応条件では HLA-DR 低発現群の方が PKH67-HbVs の取り込みが良かった。今後臨床応用が期待される代替血液製剤に対する貴重な知見であり報告する。

ランチョンセミナー

座長 酒井和哉

(奈良県立医科大学 輸血部)

共催：ノバルティスファーマ株式会社

再生不良性貧血における HLA クラス I アレル欠失血球の検出と臨床応用

材木義隆

金沢大学附属病院 先端医療開発センター，同 血液内科

再生不良性貧血とは、造血幹細胞が枯渇し、汎血球減少を呈する症候群である。特発性再生不良性貧血の多くは抗胸腺細胞グロブリンを用いた免疫抑制療法がしばしば奏効することから、T 細胞の関与する自己免疫性疾患として理解されてきた。しかしその免疫機序の実体は長らく不明であった。近年、体細胞異常により特定の HLA クラス I アレルの抗原提示機能を失った造血幹細胞が、細胞傷害性 T 細胞による攻撃から逃避して選択的に生存・増殖する現象が明らかとなり、再生不良性貧血の病態理解は大きく進展している。

本領域の研究は、2011 年に SNP アレイ解析によりコピー数変化を伴わない 6 番染色体短腕のヘテロ接合性喪失 (6pLOH) による HLA ハプロタイプ欠失を有する再生不良性貧血例が示されたことに端を発する。欠失領域が常に HLA クラス I 遺伝子領域を含むこと、さらに HLA-B*40:02, HLA-A*02:06, HLA-A*02:01 などのアレルが特に欠失しやすいことから、限定された HLA クラス I 分子を介した抗原提示が免疫病態に関与していることが示唆されていた。

この仮説を検証するため、デジタル PCR を用いた 6pLOH の簡便かつ高感度な検出系を確立するとともに、HLA 抗体陽性患者由来の B リンパ球から HLA アレル特

異的モノクローナル抗体を作製し、フローサイトメトリーによる HLA 欠失血球の検出系を構築した。これらを用いて患者試料の解析を行ったところ、従来想定されていたハプロタイプ単位の欠失に加えて、HLA 遺伝子内変異によって単一の HLA アレルのみが欠失するクローン (単独欠失) が高頻度に存在することを見出した。これにより、再生不良性貧血は極めて限られた HLA クラス I 分子が自己反応性細胞傷害性 T 細胞の標的となっている疾患であることが示された。

臨床的には、HLA 欠失血球の存在は免疫性再生不良性貧血の診断に有用であり、遺伝性骨髄不全症や骨髄異形成症候群との鑑別にも寄与する。また、欠失アレルの種類は免疫抑制療法の反応性や同種造血幹細胞移植後の生存率、さらにはリンパ増殖性疾患の発症とも関連する可能性が示されている。さらに近年、HLA 欠失クローンの選択的増殖によって、免疫抑制療法や移植といった標準治療を介さずに自然寛解に至る症例が多数存在することが明らかとなり、再生不良性貧血の病態および治療戦略の再考を促す知見として注目されている。

現在、これらの知見を臨床的に検証するため、初発再生不良性貧血例を対象とした HLA 欠失血球の多施設共同前向き観察研究を開始している。

会長シンポジウム

座長 酒井和哉

(奈良県立医科大学 輸血部)

HLA と KIR で挑む移植の壁：GVHD と抗体関連拒絶，そして移植後再発

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

移植医療の歴史とはすなわち，同種免疫との闘いの歴史である。臓器移植も造血幹細胞移植も，偉大な先人たちの苦勞と発見に支えられて進歩してきたことを忘れてはならない。特に組織適合性抗原の発見が果たした意義は大きい，その機能にはなお開発の余地がある。今回は移植医療の課題を振り返りつつ，演者の研究を紹介する。

造血幹細胞移植における最大のアンメットニーズは，移植後再発と移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）の両者を抑制すること，すなわち抗腫瘍免疫（graft-versus-tumor effects：GVT 効果）を温存しつつ GVHD を抑制することである。近年 HLA 一致ドナーの確保が容易でなくなったことから HLA 不適合移植が多く試みられるようになった。その中で各種免疫抑制療法の開発が進み，移植後シクロフォスファミド（post-transplant cyclophosphamide：PT-Cy）は HLA 半合致移植という地平を拓いた。しかしこれらをもってしても GVHD と GVT の分離への道はまだ半ばで，依然として

開発の壁となっている。今回は分子標的薬や HLA，また killer cell immunoglobulin-like receptor（KIR）に着目した研究を紹介する。

一方臓器移植に目を転じると，ドナー特異的抗体（donor-specific antibody: DSA）の出現による抗体関連拒絶（antibody-mediated rejection: AMR）は深刻な課題である。演者は臓器移植医とディスカッションする中で，HLA 分子の構造単位 HLA eplet の免疫原性が DSA 発生リスクを決定するというアイデアを得た。そして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。今回はその結果と今後の課題について紹介する。

本領域にはなお高い壁が存在し，移植後に苦しむ患者も多い。今改めて思うことは，それぞれ独立した研究の視点がクロスオーバーすることの大切さである。本会で皆様とさらなるディスカッションを重ねることで，移植医療の成績向上という青写真を描きたい。

HLA クラス II ペプチド提示能の定量化：予測アルゴリズムとの性能比較および自己免疫疾患研究への応用

宮寺浩子

筑波大学・医学医療系

多くの自己免疫疾患において HLA クラス II (HLA II) は最も強い遺伝要因だが、HLA との関連の機序及び、関与する自己抗原が不明な場合が多い。HLA II 提示抗原 (CD4+ T 細胞エпитープ) を同定する上で広く用いられる方法は、T 細胞アッセイ (ELISpot 解析) や MHC 溶出ペプチドの質量分析 (immunopeptidome) などだが、多数の候補抗原や抗原領域から T 細胞エпитープを迅速に同定するのは容易ではない。そのため、T 細胞エпитープを計算機上で予測するアルゴリズムの開発が 20 年以上前から進められており、近年、主にかんワクチン設計、抗体医薬品開発等で活用されている。HLA II は HLA I よりも提示しうるペプチド長が長く、結合しうるパターン (アンカー残基の組合せ) も多いため、その結合能を正確に予測することはより困難だが、immunopeptidome を学習データとすることで予測性能は近年、著しく向上した。その結果、以前は予測精度が低かった DQ, DP での結合予測、ペプチドの N, C 末端が逆向きに提示される場合 (reverse mode) の結合予測も可能となった。代表的な HLA クラス II 結合予測アルゴリズムとして、NetMHCIIpan-4.3 [1], MixMHC2pred [2], CAPTAn [3] が挙げられる。一方、同定したペプチドや候補ペプチドと

HLA II との結合解析には結合親和性 (IC50) 測定が広く用いられるが、IC50 測定には精製タンパク質が必要であり作業が煩雑である。そこで我々は IC50 に代わる、HLA II のペプチド提示能を定量評価する方法を開発した。本講演では「HLAII 提示ペプチドを同定、測定、予測する方法」をテーマとして、自己免疫疾患研究での一般的な解析例、結合測定の方法、予測アルゴリズムの性能評価などについての話題を提供したい。

参考文献：

- [1] Nilsson JB et al. Accurate prediction of HLA class II antigen presentation across all loci using tailored data acquisition and refined machine learning. *Science Advances* 2023, 9(47):eadj6367.
- [2] Racle J et al. Machine learning predictions of MHC-II specificities reveal alternative binding mode of class II epitopes. *Immunity* 2023, 56(6):1359–1375.e1313.
- [3] Strazar M, et al. HLA-II immunopeptidome profiling and deep learning reveal features of antigenicity to inform antigen discovery. *Immunity* 2023, 56(7):1681–1698 e1613.

特別講演

座長 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))

異種移植の臨床応用～ MHC の役割と組織適合性検査の意義～

小林孝彰

愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科)

末期臓器不全に対する移植医療は標準治療となっているが、ドナー (臓器提供) 不足は世界的な問題になっている。その課題を克服するために、古くから動物の臓器を用いた異種移植の研究が注目されてきた。1990 年から 2000 年代には、免疫応答メカニズムが解明され、異種抗原と抗体反応による拒絶反応、炎症反応、補体、凝固系を制御するために、様々な対策が講じられてきた。そして、異種抗原を抹消し、必要な遺伝子を導入した遺伝子組換えブタが作出された。

ゲノム編集技術を用い、効率的に多種類の遺伝子改変を行うことが可能となり、CD40-154 経路を遮断する効果的な免疫抑制薬の開発により、前臨床試験としてブタ臓器の霊長類への移植実験の成績が向上した。脳死体 (ヒト) への移植を経て、現在までに 11 例の生体 (ヒト) への異種臓器移植 (心臓 2 例、腎臓 8 例、肝臓 1 例) が報告されている。最長では腎臓で 271 日となっている。腎臓ではタンパク尿、心臓では拒絶反応が Graft Failure

の主たる原因とされている。

MHC については、ヒトでは HLA (Human Leukocyte Antigen)、ブタでは SLA (Swine Leukocyte Antigen) があり、class I (HLA-A,B,C; SLA-1,2,3,12), class II (HLA-DR, DQ, DP; SLA-DR, DQ) と類似している部分が多い。ヒトからヒトへの同種移植で問題となる HLA 抗体の中には、ブタに発現する SLA に交差反応することも報告されており、最近では、感作歴がなくても SLA に反応するヒト血清の存在も指摘されている。現在、臨床試験で用いられている遺伝子組換えブタは SLA に対しては何も考慮されていないが、研究レベルでは SLA class I, II を抹消したブタも開発されており、その必要性が議論されている。組織適合性検査においても、臨床で行われている検査では不十分である可能性が示唆されている。本発表での情報提供後に、皆さんと一緒に考え、討論することを楽しみにしております。

抄録集

第9回 東海北陸 HLA 研究会記録

会 期：2026 年 6 月 13 日（土）
会 場：名古屋大学医学部附属病院 中央診療棟 3 階講堂
当番世話人：高橋義行
名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

特別講演 1

造血細胞移植におけるサイトメガロウイルス感染症

稲本賢弘

藤田医科大学医学部 造血細胞移植・細胞療法学

同種造血細胞移植において、サイトメガロウイルス（CMV）の再活性化および感染症は、依然として非再発死亡の主要な危険因子である。特に移植片対宿主病の治療に用いられる副腎皮質ステロイドは、CMV 感染症のリスクを著しく高めることが知られている。本講演では、国内外のデータに基づき、CMV 感染症が予後に与える影響を概説するとともに、発症予防薬としてのレテルモビル（LTV）の有効性と、薬物相互作用のエビデンスを紹介する。

国内外の後方視的解析によれば、レシピエントが CMV 抗体陽性であることは、ドナーの抗体保有状況にかかわらず生存率の低下に関連し、ドナーのみが抗体陽性の場合でも生存率は低下する。日本造血・免疫細胞療学会レジストリデータでは、CMV 再活性化群の 5 年生存率は 54.3% であり、非再活性化群の 63.1% と比較して有意に低く、CMV 再活性化は全死亡の独立したリスク因子であることが示されている。CMV エピソードの約 98% は移植後 100 日以内に発生しており、この期間の適切なモニタリングと予防が極めて重要である。

LTV は、CMV のターミナーゼ複合体を阻害する新しい作用機序を持つ薬剤である。第 III 相国際共同試験において、LTV 群はプラセボ群と比較して、移植後 24 週時点の臨床的に意味のある CMV 感染を有意に抑制した（17.5% vs 41.8%, $p < 0.0001$ ）。さらに、移植後 24 週時点の全死亡率においても LTV 群で改善傾向が認められた（10.2% vs 15.9%, $p = 0.0327$ ）。国内のリアルワールドデータを用いた解析でも、LTV 投与群の臨床的に意味のある CMV 感染累積発生率は 25.8% と、非投与群の 53.9% に比べて有意に低く、日常臨床における有効性が確認されている。

LTV の使用において、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制薬、およびアゾール系抗真菌薬との相互作用には注意を要する。LTV は中程度の CYP3A 阻害作用を有するため、タクロリムスの血中濃度（C/D 比）を上昇させる。一方で、LTV は CYP2C9 および 2C19 に対して誘導作用を示す。特にポリコナゾールとの併用時には、LTV の誘導作用によりポリコナゾールのトラフ濃度が半分以下に低下するケースが報告されている。一方フルコナゾールやボサコナゾールとの併用時には異なる動態が報告されている。

造血細胞移植後の CMV 感染管理において、LTV による予防投与は CMV 再活性化および全死亡率を低減させるために有効な戦略である。しかし、免疫抑制薬や抗真菌薬との併用時には、LTV 特有の薬物相互作用が起きるため、その特

徴を十分に理解し、血中濃度に基づいたきめ細やかな薬剤管理を行う必要がある。

特別講演 2

急性 GVHD 治療成績改善への取り組み

赤星 佑

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、同種造血幹細胞移植後の主要な合併症の一つであり、近年は抗胸腺細胞グロブリン (ATG) や移植後シクロホスファミドなどの予防法の進歩により、重症例の頻度は低下してきた。しかし、急性 GVHD は依然として非再発死亡の重要な要因であり、特に消化管 GVHD を伴う症例では治療抵抗性となり、予後不良な経過をたどることが少なくない。また、治療に反応した場合でも、免疫抑制に伴う重篤な感染症や GVL 効果の減弱による原病再発が生命予後を規定する。これまで治療成績の改善を目指して多くの研究や臨床試験が行われてきたが、一次治療の標準は依然として全身性ステロイドであり、二次治療として承認された ruxolitinib も高い day 28 全奏効率を示す一方で、全生存率の明確な改善は示されていない。こうした背景から、画一的治療から脱却し、GVHD のリスクに応じて治療強度を調整する個別化治療戦略が注目されている。この個別化治療戦略を実現させるため、北米、ヨーロッパ、アジアの移植施設で構成される多施設共同の国際研究グループ Mount Sinai Acute GVHD International Consortium (MAGIC) が設立された。MAGIC では、ST2 および REG3 α という 2 つのバイオマーカーを用いて、急性 GVHD の重症化、治療反応性、非再発死亡を層別化できることを示してきた。現在、これらを基盤とした個別化医療の臨床試験が進行中であり、その成果が期待される。さらに、治療開発を効率化するには適切なサロゲートエンドポイントの確立も重要である。急性 GVHD では治療効果判定として長年 day 28 全奏効率が用いられてきたが、その限界も明らかになりつつある。本講演では、MAGIC バイオマーカーを用いた個別化医療の可能性と、急性 GVHD 臨床試験におけるエンドポイント改善の方向性について、現在進行中ならびに今後計画される臨床試験を交えながら概説する。

教育講演

臓器移植領域での HLA の話題

小林孝彰

愛知医科大学 外科学講座（腎移植外科）

本研究会は、造血細胞移植と臓器移植の両方の関係者が参加し情報交換できる数少ない学術集会の一つです。今回は、臓器移植領域の HLA に関する話題を提供したいと思います。造血細胞移植に関係する方々は参考にしていただければ幸いです。

(1) 診療報酬改定

臓器移植では、生体および死体移植が行われております。とくに生体移植が可能な腎移植では、この 20-30 年で移植数は 3 倍近くに増えておりますが、ほとんどが生体移植です。死体移植は、ほとんど増えておらず、海外とは数十倍の差があるのが現状です。増加しない理由の一つとして、コーディネータ、検査技師、移植医の不足、さらには手術室（麻酔医）の確保も問題になっております。

とくに HLA に関しては、3-4 施設がクロスマッチ検査を行っておりますが、ドナー発生時に検査が集中するため検査技師の疲弊が問題となっております。登録患者の事前の HLA 抗体検査を実施することで、陰性ならばクロスマッチを省略できる方針になりました（バーチャルクロスマッチ）。そのために、待機患者全員に年 1 回の HLA 抗体検査が保険収載されることになりました（従来は、感作歴のある患者のみでしたが、今回は全員が対象となります）。また、国の方針として、死体移植を増やす方向性を明確にしており、死体移植では摘出手術、移植手術点数は 400% の加算がついて 5 倍になる見込みです。

(2) HLA の molecular mismatch 解析

ドナー、レシピエントの HLA をエピトープレベルで、詳細に解析することで予後の予測が可能となり、患者選定にも有用な情報を提供することが報告されています。

今年の 5 月 19 日から 24 日に沼津で開催される The 19th International HLA & Immunogenetics Workshop <<https://ihiw19.org>> において、臓器移植後の de novo DSA 産生にかかわる epitope のプロジェクト “Immunogenicity of HLA-DQ antibodies (epitopes)” と “Definition of Molecular Mismatch Immunogenicity” に参加しますので、結果などご報告したいと思います。臓器移植において T 細胞エピトープ、B 細胞エピトープ解析をどのように利用し、臨床応用するか考えたいと思います。

一般演題 O-1

de novo DSA を生じた生体腎移植症例 における KIR Ligand Mismatch と 微小血管炎症の関係

西川晃平, 大和俊介, 西川武友, 加藤桃子, 景山拓海,
東真一郎, 杉野友亮, 佐々木豪, 井上貴博

三重大学大学院医学系研究科腎泌尿器外科

【緒言】腎移植後に出現する de novo donor-specific antibody (DSA) による移植腎障害には、補体活性化を介する機序に加え、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を介した NK 細胞の関与が示唆されている。本研究では、NK 細胞活性化の危険因子とされる KIR ligand mismatch (K-L MM) と移植腎微小血管炎症 (microvascular inflammation: MVI) との関連を検討した。

【方法】対象は 2013 年～2024 年に当院で生体腎移植を施行した 146 例のうち、既存 DSA 陰性で移植後に de novo DSA が出現し、同時期に移植腎生検を施行した 13 例とした。K-L MM の有無はドナーおよびレシピエントの HLA class I アレルから判定した。対象とした K-L MM は抑制型 KIR の ligand である C2 (KIR2DL1), C1 (KIR2DL2/3), Bw4 (KIR3DL1) の 3 種類とした。MVI は $g + ptc \geq 2$ と定義し、傍尿管毛細血管への C4d 沈着は免疫蛍光法により評価した。

【結果】13 例中 4 例 (31%) で K-L MM を有していた。K-L MM を有さない症例では、9 例中 2 例 (22%) で MVI を認め、いずれも C4d 陽性であった。一方、K-L MM を有する症例では、4 例中 2 例 (50%) で MVI を認め、いずれも C4d 陰性であった。

【考察・結語】de novo DSA 症例において、KIR ligand mismatch を有する症例では C4d 陰性 MVI を認める傾向があり、C4d 陰性抗体関連型拒絶反応の発症機序の一つとして、抑制型 KIR ligand mismatch に伴う NK 細胞活性化が関与している可能性が示唆された。

一般演題 O-2

ICFA+ 抗 HLA 抗体 Screening 検査 による生体腎移植前 1 次クロスマッチ検査

伊藤泰平¹, 會田直弘¹, 寺尾昭宏¹, 松浦秀哲²,
藤木翔太², 加藤友理², 剣持 敬¹

¹ 藤田医科大学 移植・再生医学,

² 藤田医科大学病院 輸血部

【はじめに】当院では、2022 年から生体移植前の 1 次検査として Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis (ICFA)+ 抗 HLA 抗体 Screening 検査 (HLA-SC) を実施、必要に応じて 2 次検査として LCT, 抗 HLA 抗体 Single 抗原同定検査 (HLA-SA) 追加している。その妥当性を検討する。

【対象・方法】2012 年以降、従来の LCT + flow XM による生体腎移植例 (LCT 群, $n=143$) 当科で XM 法を実施した生体腎移植例 (ICFA 群, $n=66$) の移植成績について比較検討した。

【結果】ICFA 群のうち、8 例は ICFA (-), HLA-SC (+) であり、3 例が DSA (+) であった (Class1:MFI1974, Class2:MFI16457,6300)。特に Class2 の DSA は MFI が高値にも拘わらず、ICFA が偽陰性であった。一方で、ICFA (+), HLA-SC (+) が 3 例で、LCT, HLA-SC を追加。うち 1 例は T-warm 陽性のため、移植を断念。2 例は DSA (Class1) 陽性のため、脱感作療法後、腎移植を実施した。

ATMR, ABMR 発症率、患者生存、腎グラフト生着率について LCT 群と ICFA 群で差を認めなかった。

【結語】生体移植前の 1 次検査として ICFA に HLA-SC を組み合わせることによって、免疫学的リスクを評価し、2 次検査の必要性、移植適応、脱感作療法の必要性を評価することが可能であった。しかしながら、ICFA 法は Class2 の DSA に対する感度が低いことが、今後の課題と考えられた。

一般演題 O-3

アロ免疫応答の再定義に向けた MHC
ペプチド提示と CD4⁺T 細胞応答評価

岩崎研太¹, 河田 賢², 伴野 勤³, 雫 真人²,
三輪祐子¹, 安次嶺聡², 石山宏平²,
高村祥子³, 小林孝彰²

¹ 愛知医科大学医学部腎疾患・移植免疫学,

² 愛知医科大学医学部腎移植外科,

³ 愛知医科大学医学部感染免疫学

【背景】臓器移植において長期生着を妨げる主因は、ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) による抗体関連型拒絶反応であり、その発生には間接抗原認識 (indirect allo-recognition) に基づく CD4⁺T 細胞応答が深く関与している。近年、推定アロ抗原由来ペプチド (T 細胞エпитープ) の数と DSA 産生リスクとの相関に注目が集まっているが、推定エピトープ数が少ないにもかかわらず拒絶反応を呈する症例も存在し、個々のペプチドの免疫原性や機能的意義は依然として不明である。本研究では、レシピエント樹状細胞 (DC) を用いてドナー抗原に対する CD4⁺T 細胞応答を可視化し、その責任エピトープおよび応答 T 細胞の機能解析を試みた。

【方法】腎移植レシピエント由来 CD14⁺ 単球から分化誘導した DC にドナー抗原を提示させ、HLA-DR に結合するペプチドを免疫沈降および LC/MS/MS により同定した。さらに、PIRCHE スコアとの比較により、提示されうるペプチドの実測値との整合性を評価した。また、モデルとして異種移植も用いた。T 細胞応答は CFSE による増殖評価および ELISPOT (IFN γ , IL-21) にて解析した。

【結果】HLA 由来ペプチドを含む複数の抗原由来ペプチドが同定され、それらの一部は PIRCHE スコア上で提示が予測されていたが、必ずしも上位のスコアに位置していたわけではなかった。異種移植モデルにおいてもブタ MHC (SLA) 由来ペプチドが検出され、これに対するヒト T 細胞の反応性が ELISPOT により確認された。

【結論】本研究で得られた知見は、間接抗原認識の免疫機構の理解を深めるだけでなく、将来的には免疫寛容の誘導を目指した先進的治療戦略 (iTreg, CAR-T, mRNA ワクチン等) の応用に向けた基盤となる可能性を示している。

一般演題 O-4

令和 6 年度から新規保険収載となった日本臓器移植ネットワーク登録患者への抗 HLA 抗体スクリーニング
検査の当院における検査結果

姫野智紀, 渡井至彦, 家永彩乃, 島本侑樹,
大木悠太郎, 濱谷智子, 長谷川雄基, 辻 清和,
二村健太, 岡田 学, 平光高久, 鳴海俊治

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
移植内科・移植外科・内分泌外科

【目的 or はじめに】令和 6 年度の診療報酬改定で、固形臓器移植後患者または日本臓器移植ネットワークに移植希望者をして登録された患者で、感作歴あり等から医学的に既存抗体陽性が疑われる症例に対し抗 HLA 抗体スクリーニング検査が可能となった。「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン」において、移植前の抗 HLA 抗体測定の意味に係る見直しがなされたことを踏まえ、抗 HLA 抗体の測定に係る対象患者および要件の見直しが行われたためである。

【対象・方法 or 方法】当科において「医学的に既存抗体陽性が疑われる症例」として、「献腎登録待機年数 10 年以上かつ感作歴あり」または「感作歴は無いが過去のクロスマッチで陽性」を条件に設定し抗 HLA 抗体スクリーニング検査を施行した。

【結果】令和 7 年度まででは当科にて献腎待機中の患者 727 名に対して 99 名のスクリーニング検査が実施された。99 名のうち、スクリーニング検査は検査陽性率 54% であった。

【考察 or まとめ】感作歴のある症例には抗 HLA 抗体スクリーニング検査の肝要であり、バーチャルクロスマッチに向けてのレシピエント選定の一助となるため、さらなる適応拡大も望まれる。

一般演題 O-5

同一ドナーからの肝移植後に腎移植を 施行した1例：免疫学的寛容の検討

佐野優太¹, 服部恭介¹, 佐野友康¹, 井上 聡¹,
松尾かずな¹, 木村友和¹, 石田昇平¹, 全並賢二¹,
尾関貴哉², 田中章仁², 丸山彰一², 赤松秀輔¹

¹名古屋大学医学部附属病院泌尿器科,

²名古屋大学医学部附属病院腎臓内科

同一ドナーからの臓器移植は稀であり、特に肝移植後に同一ドナーから腎移植を施行した報告は限られている。今回、我々は肝移植後に同一ドナーから腎移植を施行した1例を経験したので報告する。症例は26歳男性。先天性肝線維症に対し生体肝移植を施行後、常染色体劣性多発性嚢胞腎のため腎機能障害が進行し末期腎不全に至ったため、同一ドナーである父親より腎移植を施行した。レシピエント HLA A2420/- B0702/4601 DRB1 0101/0803。ドナー HLA A2402/1101 B0702/1501 DRB1 0101/1405。LCT T (-) Bw (-) Bc (-), FCXM T (-) Ratio1.1, B (+) Ratio4.2, 抗体スクリーニング (LABScreen PRA beads 法) class1 (-), class2 (-)。抗体スクリーニングの結果から DSA はないと判断し、術前の脱感作は行わず腎移植を施行した。腎移植後の経過は良好であり、急性拒絶反応は認めなかった。本症例は肝移植による免疫学的影響を考察する上で示唆に富むと考えられた。文献的考察を加えて報告する。

一般演題 O-6

HLA-DQB1 のエクソン5で検出された 新規多型の解釈と取り扱い

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

一般社団法人中部さい帯血バンク

【はじめに】当さい帯血バンクでは2024年1月より調製保存する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-HLA タイピングを導入した。導入後に検出されている複数の新規アレルについて昨年の本研究会で報告した。

新規多型がイントロン領域に位置する場合は第3区域まで、エクソン領域の同義置換であれば第2区域まで決定したアレルとして臍帯血の公開システムに登録している。一方、非同義置換であれば、第1区域の決定ができず、IPD-IMGT/HLA データベースに登録して WHO で命名されるまでアレル名が確定しないため、当バンクでは臍帯血の公開システムへはアレル名を登録していない。今回、HLA-DQB1 のエクソン5に認められた新規多型について、その解釈と取り扱いを検討した。

【新規多型の検出と考察】今回の臍帯血に認められた HLA-DQB1 の新規多型は、HLA 検査施設より「E5-773 C=>G DQB1*03:02, DQB1*04:01 のいずれの変異か不明」と報告された。HLA-DQB1 は主に DQB1*06:01 と *05:03 を除き、スプライシング・アクセプター部位であるイントロン4の3'末端のAGがAAに置換しているため、エクソン5は転写されず欠失する。すなわち、エクソン5はシュードエクソンとして、イントロン部位の多型と同様な取り扱いが可能である。

今回の検体に認められた新規多型の部位は phase ambiguity により DQB1*03:02, DQB1*04:01 のいずれに属するか特定できなかった。しかし、両アレルともエクソン5は転写されないため、本多型はイントロン領域の多型と同様に取り扱うことが妥当と判断し、第2区域までの表記で公開システムへの登録が可能であった。

一般演題 O-7

タクロリムスとメトトレキセートを GVHD 予防に用いた臍帯血移植に おける PIRCHE の臨床的意義 に関する後方視的検討

内藤知希^{1,2}, 大辻寛子¹, 河本知大¹, 山田智大¹,
久保篤史¹, 中谷記衣¹, 田原玄寛¹, 竹内裕貴¹,
加賀谷裕介¹, 後藤辰徳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 岐阜県立多治見病院血液内科

【背景】 Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE) によるアルゴリズムを用いて、レシピエント HLA 由来のペプチドがドナー T 細胞により間接認識される程度を推定することが可能である。タクロリムスとメトトレキセート (Tac+MTX) を GVHD 予防とした臍帯血移植 (CBT) における PIRCHE の臨床的意義は不明である。

【方法】 2011 年 1 月から 2024 年 1 月に初回移植として Tac+MTX による CBT を実施した急性白血病 97 例を後方視的に解析した。PIRCHE-I/II を算出し、各スコアを 3 群に分類して GVHD 発症率、再発率、非再発死亡率 (NRM)、全生存率 (OS) を比較した。

【結果】 PIRCHE-I はいずれの転帰とも有意な関連を示さなかった。PIRCHE-II では中間群において、2 年 OS は 91 % と低値群 64 %, 高値群 63 % に比し有意に良好であった ($p=0.042$)。再発率も中間群で最も低く (10 %, 23 %, 39 %, $p=0.016$)、NRM に差はなかった。多変量解析でも PIRCHE-II 中間群は再発低下、OS 改善の独立した因子であった。

【結論】 Tac+MTX を用いた CBT では、中間的な PIRCHE-II が再発抑制を介して予後改善に関連した。CD4 陽性 T 細胞に関連した抗腫瘍免疫反応と免疫疲弊の均衡を反映する可能性が示唆される。

一般演題 O-8

初回同種移植後再発に対する二次同 種移植の意義と至適症例の検討

原田大生, 尾崎宗海, 若山知義, 横田裕史,
澤 ひとみ, 堺 寿保, 宮尾康太郎,
稲垣裕一郎, 澤 正史

安城更生病院血液・腫瘍内科

【目的】 同種造血幹細胞移植 (同種移植) 後の再発は、血液悪性腫瘍の課題である。再発症例に対する二次同種移植 (再移植) の至適な適応は確立していない。本研究では、その意義と予後因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】 2005 年から 2024 年までに当院で AML, ALL, MDS に対し初回同種移植を施行し、その後再発した全症例を対象とした。両群の全生存期間 (OS) を比較検討した。

【結果】 対象は 186 例で、再移植群は 53 例、非移植群は 133 例であった。観察期間中央値は 845 日 (35-3899 日) であった。両群の再発日からの 3 年 OS) は再移植群 23.2 % に対し非移植群では 7.7 % であり、再移植群で有意に良好であった ($p<0.01$)。原疾患別では、AML に対しては再移植の実施が生存率を上昇させる因子であったが (3yOS: 24.5 % vs. 3.4 %, $P<0.01$)、ALL, MDS に対する再移植は生存曲線に有意な影響を与えなかった。単変量解析では再移植時に寛解状態であること (3 年 OS: 34.9 % vs. 6.3 %, $p=0.03$) が OS を改善させる因子であった。

【結論】 移植後再発に対する再移植は、一部の症例において長期生存をもたらす有効な治療戦略である。特に再移植時に寛解状態である患者群では良好な成績が得られており、AML に対してはより良い疾患状態で再移植を目指す治療戦略は適切である。

一般演題 O-9

当院の血縁者間同種造血幹細胞移植 における HLA 適合移植と HLA 半合致移植の成績の比較

土門洋祐, 寺倉精太郎, 茂木健太, 若林浩也,
石際康平, 小川磨育子, 小原史也, 平野志帆,
桑野史穂美, 葉名尻良, 清井 仁

名古屋大学医学部附属病院血液内科

【目的】移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植 (PTCy-haplo) は代替ドナーとして広く用いられているが、標準的なドナーである HLA 適合同胞間移植 (MSD) の成績と同等であるとする報告が散見されている。本研究では当院における MSD と PTCy-haplo の治療成績を比較検討することを目的とした。

【方法】当院で 2010 年 1 月から 2026 年 3 月に初回の同種造血幹細胞移植を施行した 16 歳以上の患者 51 例を対象とした。MSD 群 32 例と PTCy-haplo 群 19 例の 2 群間で後方視的な比較を行った。

【結果】移植時に 50 歳以上であった症例は、MSD 群が 28% であるのに対し、PTCy-haplo 群が 63% と有意に割合が高かった ($p=0.02$)。1 年生存率は MSD 群 87% に対し、PTCy-haplo 群 58% と有意に低かった ($p=0.01$)。一方で、移植時に 50 歳未満の症例の 1 年生存率は MSD 群 23 例が 91%, PTCy-haplo 群 7 例が 100% と有意差は認めなかった ($p=0.57$)。多変量解析では、全生存率に影響を与える独立した因子として移植時の年齢が抽出された ($p=0.02$)。

【考察】当院の症例では、MSD と比較して PTCy-haplo 群で OS の低下を認めたが、これには患者年齢層の偏りが影響している可能性が示唆された。今後、症例数を蓄積し、さらなる詳細な解析が必要である。

一般演題 O-10

移植後再発急性骨髄性白血病へ 夫婦ドナーを用いた同種造血幹細胞 移植を施行した一例

飯田悠介¹, 池亀和博², 高見昭良¹, 篠原早紀¹,
三枝 桜¹, 伊佐地優人¹, 杉田悠希衣¹, 花村一朗¹,
水野昌平¹, 堀尾知弘¹, 村上五月³, 内野かおり¹

¹ 愛知医科大学病院血液内科,

² 愛知医科大学病院造血細胞移植センター,

³ 愛知医科大学病院臨床腫瘍センター

【はじめに】移植後再発造血器腫瘍は予後不良である。当院では予後不良例に対しステロイドを用いた HLA 半合致移植を行っているが、適格ドナーが得られない場合がある。このような症例に対し、両方の HLA ハプロタイプとも異なる血縁ドナーからの移植または夫婦ドナーからの移植を臨床試験として実施している。

【症例】30 代女性。X-3 年に骨髄異形成症候群に対し血縁 HLA 一致末梢血幹細胞移植、X 年 1 月に再発し臍帯血移植を施行するも同年 7 月再発。3 回目移植目的に当院紹介。骨髄芽球 43.6%。血縁ドナー不在のため HLA1 アリル一致の夫をドナーとした。前処置はフルダラビン、メルファラン、シタラビン、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、全身放射線照射を用いた。移植片対宿主病 (GVHD) 予防はタクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチルを使用した。Day9 に消化管 GVHD Stage2 でルキソリチニブ開始、Day10 生着。Day14 骨髄で寛解を認めた。Day16 に消化 GVHD の遷延を認めるためヒト間葉系幹細胞を開始し軽快。Day35 に痙攣発作を認めトキソプラズマ脳症と診断し加療するも、Day55 にくも膜下出血を合併し Day68 に永眠された。

【考察】非血縁 HLA1 アリル一致移植でも速やかな生着が得られ、移植片対宿主病も制御可能であった。移植後再発例で適格血縁ドナー不在時、夫婦ドナーは代替選択肢となる可能性が示唆された。

【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）。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 憲歳²⁾, 中谷 武嗣³⁾

1) 国立循環器病センター臨床検査部

2) 国立循環器病センター再生医療部

3) 国立循環器病センター臓器移植部

3. 本文-1: 日本語での投稿

- ・2 頁目から、和文要旨（400 字以内）および 250 words 以内の英文要旨、キーワード（日本語および英語、それぞれ 5 語以内）を記載する。なお、

英文要旨について、著者グループのみでは作成が難しい場合には、編集広報委員会 による対応も可能であるので、投稿レターにその旨を明記すること。

- ・ ページ替えて、「はじめに」，「材料と方法」，「結果」，「考察」，「謝辞」，「利益相反事項の開示」，「引用文献」，「図説」の順に記載する。

- ① 専門用語以外は常用漢字，新かな遣いに従い記述する。
- ② 本文中の英単語は固有名詞を除き全て小文字で統一する。
- ③ 地名，人名，学名は原語のまま用い，薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ④ 単位，数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, °C など) を，数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ⑤ 遺伝子名（シンボル）はイタリックで表記する。例えば，HLA-DRB1（タンパク名として用いる場合はイタリックにしない）

4. 本文-2: 英語での投稿

- ・ 2 頁目に 250 words 以内の要旨，キーワード(5 語以内)を記載する。
- ・ 3 頁目より，「Introduction」，「Materials and Methods」，「Results」，「Discussion」，「Acknowledgements」，「Disclosures」，「References」，「Legend to Figures」の順に記載する。

- ① 地名，人名，学名は原語のまま用い，薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ② 単位，数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, °C など) を，数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ③ 遺伝子名（シンボル）はイタリックで表記する。例えば，HLA-DRB1（タンパク名として用いる場合はイタリックにしない）

5. 本文-3：略語一覧の作成【作成要項】

- ① 略語はアルファベット順に並べる。
- ② 略語の後に「：」を入れ、フルスペル（先頭のみ大文字とし，他は小文字とする）を記載する。

例) LCT : Lymphocyte cytotoxicity test

- ③ 商品名は略語一覧に入れない

6. 利益相反事項の開示（日本語，英語いずれの場合とも）

学会 HP にある取り扱い（https://jshi.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iership**（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iershipには、「ギフトオーサiership」（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iership」（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iership」（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

時の経つのは早いもので、もう編集後記の順番が回ってきたか、と、感慨深くパソコンに向かっている。今号は第33巻。拙者はMHC誌第1巻より委員として編集業務に携われる機会を得ているが、改めて第1巻誕生の時の思い出す。企画構成、表紙のデザインや印刷物の袋詰めなど、大変だったが楽しい時間でもあった。中でも査読や校正は、他者による論文をじっくり拝見することが出来る良い機会である。

さて、今号では長らく投稿・掲載がなかった「原著論文」が掲載されており、学術雑誌として大変喜ばしいことである。その他の総説やシリーズ論文も、拝読していて楽しい論文である。内容もますます充実してきた今日この頃のMHC誌が、さらに楽しく、会員に役立つ内容となるよう委員として私も精進・前進したい。

そして今後も、皆様からの原著論文のご投稿をお待ちしております。

成瀬妙子

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.moosy.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