

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思われる。

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 国際骨髄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。