

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 細胞エピートープ) 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 細胞エピートープを迅速に同定するのは容易ではない。そのため、T 細胞エピート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。