

第5回 東海北陸 HLA 研究会

Web 開催

プログラム ・ 抄録集

日 時 : 2022年8月7日(日) 13時00分～

会 場 : ZoomによるWeb開催

当番世話人 : 高見 昭良 (愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科)

研究会事務局 : 愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科

ご挨拶

この度、第5回東海北陸 HLA 研究会を開催いたします。

本研究会は、2016年に森島泰雄顧問、小林孝彰会長が中心となり発足し、2017年の第1回大会以来今回で5回目を数えます。2020年は新型コロナウイルス感染拡大の影響で中止となりましたが、2021年西川晃平先生が初めて完全リモート形式を取り入れ、大会を見事に復活させました。皆様の利便性を考慮し、今回も完全リモート形式での開催となります。

根絶が期待された新型コロナウイルスは、共存のフェーズに入ったようにみえます。そこで、「WITH コロナ時代における移植医療」のテーマでシンポジウムを企画いたしました。さらに、今回世界のゲノム医学研究を牽引してきた徳永勝士先生（国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト）をお招きし、「新型コロナウイルスと HLA」のタイトルでご講演をいただきます。今後移植医療や HLA・遺伝子解析をどのように進めていくべきかを学び、一緒に考えていきたいと存じます。

本研究会は、東海北陸地方の「造血細胞移植、臓器移植、HLA 関連検査」各領域の研究者や専門家、臨床医を中心に構成されています。基礎・臨床研究を問わず分野横断的に意見・情報交換を行い、検査精度の向上や異分野融合型の基礎・臨床研究、多施設共同研究の推進、人材育成、地域交流の活性化を目指しています。そのため、参加も日本組織適合性学会の会員に限定せず、研修医や学生を含め、広く門戸を開いています。本研究会が、臨床・基礎研究を問わず造血細胞移植、臓器移植、HLA 関連検査にかかわる皆様の交流、ならびに人材の育成を通じ、お互い切磋琢磨する場になりますことを心より願います。

第5回東海北陸 HLA 研究会

当番世話人 高見 昭良

愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科

参加のご案内（一般参加、座長、演者共通）

開催形式

Web 会議システム「zoom」を利用した web 開催とします。任意の場所からのリモート参加・発表をお願いいたします。演者・座長以外は、ミュート・ビデオオフでご聴講ください。全プログラムは当日のライブ配信のみで、録画配信はありません。

Zoom について

当日円滑にご参加・発表いただくため、<https://zoom.us/download> を通じ zoom アプリのインストール・アップデート作業を事前にお済ませください。

参加方法、参加費

参加を希望される方は、下記サイトから参加登録ののち、指定の zoom アドレスからご参加ください。本研究会終了まで参加登録は可能です。ご参加いただいた方全員に後日参加証をメールの添付文書にてお送りいたします。takami.akiyoshi.490@mail.aichi-med-u.ac.jp からのメールが受信できるよう必要に応じ設定ください。ご登録情報の不備などがありますと、参加登録をお送りできない可能性があります。ご登録いただいた個人情報は、本会運営における業務遂行の目的にのみ使用いたします。参加費は無料です。

第 5 回東海北陸 HLA 研究会登録アドレス：

https://zoom.us/webinar/register/WN_1G_ibmOxQK27KEQzme241w

発表方法、質疑応答

演者の先生方は、研究会当日 zoom を通じてご自身で画面共有し、ビデオオンでプレゼンテーションをお願いいたします。演題発表のソフトウェアは PowerPoint をご使用ください。各自任意の場所からリモートにてリアルタイムで発表ください。一般演題は発表 6 分+質疑応答 2 分、シンポジウムは発表 10 分+質疑応答 3 分です（総合討論なし）。特別講演は質疑応答を含めて 1 時間を予定しています。演者、座長の先生方におかれましては、定刻通りの進行にご協力くださいますようお願いいたします。

当日のご発表時に利益相反状態の開示が必要です。東海北陸 HLA 研究会ホームページ <http://square.umin.ac.jp/t-h-hla/coi.html> に掲載されている利益相反規定をご参照いただき、ご発表スライドの冒頭部にてご開示ください。

ご発表スライド内でアニメーション・動画を使用される場合は、事前に必ず動作確認をお願いいたします。当日の発表時に使用するインターネット環境およびパソコンを使用し、zoom にて画面共有をした上で正常に動作することをご確認ください。

一般に zoom で動画共有を行う手順は以下の通りです（PC の場合）。

1. 画面下部のツールバーにある「画面共有」をクリック
2. 一覧から共有したい動画ファイルを選択
3. 「コンピューターの音声共有」にチェックを入れる
4. 必要に応じ「全画面ビデオ クリップ用に最適化」にチェックを入れる※
5. 「画面の共有」ボタンをクリック

※PowerPoint に動画の URL 等を貼り付けるのが最善と思われます。

スライド枚数に制限はありませんが、発表時間を超えないようご配慮ください。

発表の録画は禁止いたします。演者への質問は zoom の「Q&A」にて受け付けます。「Q&A」を座長が代読し演者が音声で回答するシステムとします。座長の判断で質問者に直接発言いただくこともありえますが、設定変更のため多少のタイムラグが生じることをお許しください。進行の都合上、

全ての質問を取り上げられない場合がありますことをご了承ください。

発表・質疑応答中であっても時間超過が見込まれる状況においては、座長または事務局からお声がけいたします。時間を超過する場合は打ち切りとなる場合がありますので、ご容赦ください。

世話人会

2022年8月7日（日） 12時15分より世話人会を web (zoom)で行います。世話人会登録用アドレスは研究会事務局より別途連絡申し上げます。

その他

抄録は、後日 MHC（日本組織適合性学会誌）に掲載されます。

ご不明な点がございましたら、高見までご連絡ください。

E-Mail : takami-knz@umin.ac.jp

尚、研究会当日の不具合、問題発生時は、下記までお電話ください。

電話番号 : 050-7117-6462

プログラム

12 : 15~12:55 世話人会 (会場: ZOOM)

13 : 00~13:03 開会の辞

開会の辞 高見昭良 (愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科)

事務局報告 小林孝彰 (愛知医科大学医学部 腎移植外科)

13 : 03~13 : 55 一般演題 1

座長: 澤正史 (安城更生病院 血液・腫瘍内科)

渡井至彦 (名古屋第二赤十字病院 移植外科)

0-1 HLA クラス II の発現低下は同種造血幹細胞移植後の再発と関連し抗原特異的 T 細胞による認識能を変化させる

安達慶高 1、堺寿保 1、寺倉精太郎 1、椎名隆 2、鈴木進悟 2、浜名洋 3、岸裕幸 3、笹月健彦 4、荒瀬尚 5,6,7、葉名尻良 1、後藤辰徳 8、西田徹也 1、村田誠 1、清井仁 1

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 1、東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学 2、富山大学学術研究部医学系 免疫学 3、九州大学 高等研究院 4、大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 5、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室 6、大阪大学感染症総合教育研究拠点 7、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 8

0-2 GVHD 予防として減量した alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植の 2 例

新家裕朗、塚本裕貴、松本玲奈、松田安史、森田美穂子、細野奈穂子、根来英樹、山内高弘

福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

0-3 HLA-DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を有した生体腎移植レシピエントの 1 例

石山顕信、西川晃平、大植裕之、出口佳穂、宮地志穂里、渡邊麻里、梶原進也、東真一郎、佐々木豪、加藤学、舛井覚、井上貴博

三重大学 腎泌尿器外科

0-4 RS ウイルス感染症を契機に移植肺の急性拒絶反応を起こした症例

若林浩也、根岸修人、小原史也、茂木健太、澤ひとみ、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

0-5 **がん細胞における HLA 遺伝子全領域の解析の意義**

森島聡子 1、椎名隆 2

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）1、東海大学
医学部医学科 基礎医学系 分子生命科学 2

0-6 **ドナー特異的抗 HLA 抗体に対して抗体除去療法後に PT-Cy ハプロ移植を行った重症型 β サラセミア**

佐治木大知、成田敦、山下大紀、津村悠介、前村遼、今屋雅之、山森彩子、若松学、成田幸
太郎、片岡伸介、谷口理恵子、村松秀城、西尾信博、高橋義行

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

14:00~14:50 一般演題 2

座長： 水野昌平 （愛知医科大学 内科学講座血液内科）

西川晃平 （三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科学）

0-7 **Post CY 法を用いた血縁間 HLA 半合致同種造血幹細胞移植における HLA 不一致内容の与える影響**

河村優磨、藤井智基、沼田将弥、飯田しおり、伊藤真、後藤実世、福島庸晃、河野彰夫、尾
関和貴

JA 愛知厚生連 江南厚生病院 血液・腫瘍内科

0-8 **非定型慢性骨髄性白血病の骨髄移植後再発に対してアザシチジン・ドナーリンパ球輸注が有効であった 1 例**

武田健一郎、久保篤史、田原玄寛、内藤知希、石際康平、土門洋祐、一木朝絵、後藤辰徳、
森下喬允、小澤幸泰、西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

0-9 **抗ドナーHLA 抗体陽性腎移植における免疫グロブリン静注を用いた脱感作療法**

岡田学 1、鳴海俊治 1、二村健太 1、長谷川雄基 1、平光高久 1、後藤憲彦 1、一森敏弘 1、田
中慧 1、西沢慶太郎 1、余西洋明 1、坂本慎太郎 2、渡井至彦 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 移植内分泌外科、移植内科 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査課 2

0-10 **ABO 不適合生体腎移植では HLA エピトープミスマッチ数が多くても de novo DSA 産生は抑制される**

安次嶺聡 1、友杉俊英 2、坂本慎太郎 3、雫真人 1、岡田学 2、三輪祐子 4、岩崎研太 4、

鳴海俊治 2、渡井至彦 2、石山宏平 1、小林孝彰 1

愛知医科大学 外科学講座腎移植外科 1、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
移植外科 2、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査科 3、愛知医科大学
腎疾患・移植免疫学寄附講座 4

O-11 **Establishment of T cell clones specific for mismatched HLA-DP molecules toward development of adoptive cell therapy for leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation.**

Carolyn Barakat¹、勝山 直哉¹、佐藤 由英¹、小林 美希²、稲垣 裕一郎³、尾関 和貴⁴、
水野 昌平⁵、富田 章裕⁶、赤塚 美樹¹

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞免疫学¹、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第
二病院 血液・腫瘍内科²、安城更生病院 血液・腫瘍内科³、江南厚生病院 血液・腫瘍内
科⁴、愛知医科大学 血液内科⁵、藤田医科大学 血液内科⁶

O-12 **エピトープがゼロミスマッチにも関わらず de novo DSA 産生を確認した 1 例**

坂本慎太郎¹、熊谷優¹、中嶋萌夏¹、坂本悠斗¹、後藤憲彦²、鳴海俊治²、渡井至彦²、小
林孝彰³

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 組織適合検査室¹、日本赤十字社愛知医療
センター名古屋第二病院 腎臓病総合医療センター²、愛知医科大学 腎移植外科³

14 : 55~15 : 50 シンポジウム：WITH コロナ時代におけるがん・移植医療

座長： 村田誠 (名古屋大学 血液内科)

小林孝彰 (愛知医科大学医学部 腎移植外科)

S-1 (ワクチン)

抗 CD20 抗体とコロナワクチン戦略

岡本晃直

藤田医科大学 血液内科

S-2 (レジストリ)

With コロナ時代の造血細胞移植・細胞治療レジストリ

熱田由子^{1,2}

一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター¹、愛知医科大学医学部 造血細胞移植・
細胞治療情報管理学連携講座²

S-3 (造血幹細胞移植)

WITH コロナ時代の造血細胞移植

西田徹也

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

S-4 (腎移植)

WITH コロナ時代における腎移植 ～オミクロン流行期を迎えて～

二村健太 1、長谷川雄基 2、田中慧 2、余西洋明 1、西沢慶太郎 1、岡田学 2、平光高久 2、
後藤憲彦 1、鳴海俊治 2、渡井至彦 2

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 1、同 移植外科 2

15：50～16：50 特別講演

座長： 高見昭良 (愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科)

新型コロナウイルスと HLA

徳永 勝士

国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト

16：50～16:55 閉会の辞

閉会の辞 次期当番世話人

抄 錄 (一般演題)

0-1 **HLA クラス II の発現低下は同種造血幹細胞移植後の再発と関連し抗原特異的 T 細胞による認識能を変化させる**

安達慶高 1、堺寿保 1、寺倉精太郎 1、椎名隆 2、鈴木進悟 2、浜名洋 3、岸裕幸 3、笹月健彦 4、荒瀬尚 5,6,7、葉名尻良 1、後藤辰徳 8、西田徹也 1、村田誠 1、清井仁 1

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 1、東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学 2、富山大学学術研究部医学系 免疫学 3、九州大学 高等研究院 4、大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 5、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室 6、大阪大学感染症総合教育研究拠点 7、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 8

[背景]白血病細胞におけるドナー・患者不一致 HLA アレルの遺伝子低下や欠失は、同種造血幹細胞移植(all-HSCT)後の再発の主要な原因である。HLA クラス I では遺伝子欠失が起こるのに対して、クラス II では発現低下が報告されている。我々は、HLA クラスによってエピトープに対する T 細胞の認識能が異なると仮説を立て、研究を行った。

[方法] in vitro で抗原特異的 T 細胞受容体導入 CTL (TCR-T) と HLA 発現が低下した K562 を用いて、ペプチド/HLA 複合体エピトープに対する TCR-T の認識能を調べた。さらに allo-HSCT 後再発した AML 又は MDS 患者から得られた 9 検体の DNA と RNA を用いて NGS 解析を行い、HLA の変異と発現を調べた。

[結果] NY-ESO-1 特異的 TCR-T の細胞傷害活性は、HLA-A:0201 発現量の低い K562 に対しても保たれる一方で、HLA-DPB1:0501 発現が著明に低い K562 に対して Su3-2/Su3-3 特異的 TCR-T のサイトカイン産生は低下していた。臨床検体では 6pUPD 疑いの 1 例と HLA クラス II アレルの著明な発現低下を複数の症例で認めた。

[結論] 白血病細胞の免疫回避を達成するために、HLA クラス I の発現低下は、ほぼ完全に発現を失う必要があるが、HLA クラス II の発現低下は T 細胞の認識に影響を与えることが示唆された。

0-2 GVHD 予防として減量した alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植の 2 例

新家裕朗、塚本裕貴、松本玲奈、松田安史、森田美穂子、細野奈穂子、根来英樹、山内高弘

福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

近年血縁者間 HLA 半合致移植(ハプロ移植)が増加している。GVHD 予防として 2020 年 12 月に抗 CD52 抗体の alemtuzumab(ALE)が保険収載された。強力なリンパ球抑制効果を得られるが、感染症の増加が懸念されるため、当院では ALE を減量して使用している。

症例 1 は 23 歳女性、急性骨髄性白血病 (AML) 第 2 寛解期。併存症に副腎皮質機能低下症、尿崩症があり、父から強度減弱前処置でハプロ移植を行った。GVHD 予防は Ciclosporin(CsA)+minidose Methotrexate に加えて day-5、-4、-3 に ALE を 0.16 mg/kg 投与した。day11 で好中球生着し、day37 で自宅退院、GVHD は認めず day109 に CsA を終了したが、day193 で再発を認めた。

症例 2 は 63 歳女性、AML 第一寛解期。化学療法後の遷延する汎血球減少と低心機能を合併し、息子から症例 1 と同様に ALE を用いたハプロ移植を行った。day16 で好中球生着したが、菌血症、肝類洞閉塞症候群、生着症候群、真菌性肺炎を合併し day83 で自宅退院となった。軽度の皮膚急性 GVHD を認めたが改善し、day263 に CsA を終了し 1 年以上無病生存している。

ALE は併存症のある症例でもハプロ移植が可能だが、感染症と GVL の減弱による再発が増加する可能性があり、至適投与量についてさらなる検討が必要である。

0-3 HLA-DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を有した生体腎移植レシピエントの 1 例

石山顕信、西川晃平、大植裕之、出口佳穂、宮地志穂里、渡邊麻里、梶原進也、東真一郎、佐々木豪、加藤学、舛井覚、井上貴博

三重大学 腎泌尿器外科

【緒言】DQ 抗原に対する抗体は β 鎖に対するものが良く知られているが、 α 鎖に対する抗体も抗体関連型拒絶反応を惹起することが知られている。今回、術前に DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】71 歳女性。糖尿病性腎症による腎不全に対し、夫をドナーとする血液型適合生体腎移植目的に紹介受診。ドナーとの間に妊娠歴が 3 回あった。ドナーとのフローサイトメトリークロスマッチ(FCXM)が T 細胞 B 細胞ともに陽性であったため、LABScreen® Single Antigen を施行したところ、ドナーのアレルである B*46:01(631)、DRB1*08:03(1215)に対する抗体を認めた(カッコ内の数字は normalized mean fluorescence intensity:nMFI を示す)。しかし、同時に DQA1*04:01、05:01、05:03、06:01 に対する抗体も nMFI:2500-3000 程度の強度で認めていた。感作歴は妊娠歴のみであり、これらの抗体がドナー特異的である可能性も否定ができなかったため、DQA1 の typing を施行した。その結果、これらの抗体はドナー特異抗体ではないことが判明した。以上より、本症例は FCXM 陽性ではあるものの、リスクはそれほど高くないと判断し、脱感作に血漿交換を 3 回施行、リツキシマブ、ガンマグロブリン 1g/kg を投与し腎移植を行った。移植 13 か月経過した現在も拒絶反応は認めず経過は良好である。

【結語】DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を有する症例には DQA1 の typing も考慮に入れる必要があると考えられた。

0-4 RS ウイルス感染症を契機に移植肺の急性拒絶反応を起こした症例

若林浩也、根岸修人、小原史也、茂木健太、澤ひとみ、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

背景:同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎(BO)は晩期合併症の一つであり,肺移植が治療選択肢となる. BO に対する肺移植後 4 年経過したのち急性拒絶反応を起こした症例を経験したため報告する.

症例:35 歳男性. XX-12 年 9 月, フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病と診断. XX-11 年 1 月, 第一寛解期にて非血縁者間骨髄移植を施行した. XX-11 年 10 月, BO+感染性肺炎にて入院し,一時人工呼吸器管理を要した. XX-10 年 3 月, BO に対して在宅 NPPV を導入し, XX-7 年 10 月, 肺移植につき岡山大学病院に紹介. XX-4 年 3 月に脳死肺移植を施行された. その後,XX 年まで緊急入院なく外来通院. XX 年 9 月, 発熱・呼吸困難感にて外来受診. 敗血症と判断し治療を開始したが呼吸不全が急激に増悪し挿管・人工呼吸器管理となった. 入院第 6 病日にスクリーニング PCR 検査にて RS ウイルス陽性が判明, 岡山大学病院にコンサルトしウイルス感染症契機に急性拒絶反応と判断し mPSL パルスを施行した. しかし呼吸状態の改善は得られず入院第 11 病日に逝去した.

考察:固形臓器/造血幹細胞の移植施設であっても普段扱わない移植臓器の急性拒絶反応や合併症に関しての経験は少なく,移植臓器合併症についての診断や治療は移植施設との連携が不可欠と考えられる. また臓器移植後・免疫抑制患者においてはウイルス感染症においても重症化するリスクがあり,慎重なフォローが必要と考えられる.

0-5 **がん細胞における HLA 遺伝子全領域の解析の意義**

森島聡子¹、椎名隆²

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）¹、東海大学
医学部医学科 基礎医学系 分子生命科学²

様々ながんで HLA の欠失や発現低下が認められ、免疫回避に関与すると考えられているが、がん細胞に生じる HLA 遺伝子異常を正確に検出することは難しいと考えられてきた。HLA タイピングは従来多型に富む一部のエクソンの塩基配列を用いて行われており、がん細胞における HLA 遺伝子全領域の解析を実施した報告はこれまで無かった。我々は、最も難治性の血液がんの一つである成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）において、腫瘍細胞に生じる HLA 遺伝子異常の特徴を捉えることを目的に次世代シーケンサー（NGS）を用いた遺伝子全領域の解析を行った。

急性型 ATL 20 例と慢性型 ATL5 例の末梢血より ATL 細胞と非 ATL 細胞に分離し、各分画から DNA を抽出して HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 遺伝子全領域の塩基配列を SS-SBT 法（Tissue Antigens. 2012）で決定した。

慢性型では遺伝子異常は検出されなかったが、急性型 ATL の 9 例で従来の HLA タイピングで法では検出されないエクソン 4 やイントロン部位も含めた体細胞変異や LOH を認めたことから、アグレッシブなタイプで HLA 遺伝子異常が高頻度に生じている可能性が示唆された（Leukemia. 2021）。

がん細胞に生じる HLA 遺伝子異常を正確に検出するためには long-range 法を用いた遺伝子全領域の解析が重要と考えられる。

0-6 **ドナー特異的抗 HLA 抗体に対して抗体除去療法後に PT-Cy ハプロ移植を行った重症型 β サラセミア**

佐治木大知、成田敦、山下大紀、津村悠介、前村遼、今屋雅之、山森彩子、若松学、成田幸太郎、片岡伸介、谷口理恵子、村松秀城、西尾信博、高橋義行

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

【症例】両親がベトナム国籍の2歳男児。輸血依存性の重症型 β サラセミアに対して、父からのハプロ移植を計画していたが、高力価のドナー特異的抗 HLA 抗体(anti-DSAs)を有することが判明した。そこで移植前にフルダラビン、デキサメタゾン、ボルテゾミブからなる抗体除去療法を2コース施行し、anti-DSAs が低力価となったことを確認した。前処置はブスルフェクス、フルダラビン、サイモグロブリン(4.5 mg/kg)で行い、 10.1×10^6 /kg の CD34 陽性末梢血幹細胞を輸注した。GVHD 予防は PT-Cy (50 mg/kg、day3, 4)、タクロリムス(day5～)、ミコフェノール酸モフェチル(day5～60)とした。Day14 に生着し、骨髄のキメリズムは生着後から一貫して完全ドナー型であった。サイトメガロウイルス抗原血症があったが、抗ウイルス薬の投与で陰性化した。現在は移植後11か月だが、合併症なく経過している。【考察・結語】サラセミアに対する同種造血細胞移植では、頻回の輸血に起因する anti-DSAs に伴う拒絶が問題となる。今回、高力価の anti-DSAs を有する重症型 β サラセミアの男児に対して、抗体除去療法で anti-DSAs の力価を下げた後、PT-Cy ハプロ移植を行うことで拒絶されることなく良好な経過を得た。本方法はサラセミアに対する有望な治療選択肢となり得る。

0-7 **Post CY 法を用いた血縁間 HLA 半合致同種造血幹細胞移植における HLA 不一致内容の与える影響**

河村優磨、藤井智基、沼田将弥、飯田しおり、伊藤真、後藤実世、福島庸晃、河野彰夫、尾関和貴

JA 愛知厚生連 江南厚生病院 血液・腫瘍内科

【緒言】 Post CY 法による HLA 半合致同種移植が実用化され新たなドナー選択肢が増えた一方、同移植法での HLA の不一致度やその詳細が移植経過に与える影響については依然不明である。【方法】 江南厚生病院で 2014 年 1 月から 2022 年 4 月までに Post CY 法を用いて行った HLA 半合致血縁間同種移植症例における全生存期間(OS)、無イベント生存期間(EFS)、好中球・血小板生着、急性・慢性 GVHD の発症について、HLA 抗原・アリル一致数、KIR リガンド不一致の有無で層別化し後方視的に検討した。【結果】 該当した同種移植は 16 例で、OS、EFS は慢性 GVHD 発症例で有意に良好 (OS 中央値: 505days vs. 未到達 p=0.00972、EFS 中央値: 185days vs. 未到達 p=0.0251) であり他因子で差はなかった。好中球生着は HLA 抗原 HVG 方向 5/8 以上一致例が有意に早期 (中央値: 17days vs. 20.5days p=0.0133) で、血小板生着は HLA 抗原 HVG 方向 6/8 以上一致例でより早期 (中央値: 38days vs. 47days p=0.0441) であった。急性および慢性 GVHD については HLA 一致度での差を認めなかった。【結論】 生存に与える影響は不明ながら、選択の余地があれば HLA 抗原にホモ接合体を持つドナーが生着に有利である可能性が示唆された。

0-8 **非定型慢性骨髄性白血病の骨髄移植後再発に対してアザシチジン・ドナーリンパ球輸注が有効であった1例**

武田健一郎、久保篤史、田原玄寛、内藤知希、石際康平、土門洋祐、一木朝絵、後藤辰徳、森下喬允、小澤幸泰、西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

移植後再発は造血幹細胞移植後死亡の主要因の一つだが確立した治療方針はない。ドナーの抗腫瘍免疫を強化するドナーリンパ球輸注 (DLI)は治療法の一つだが、一部疾患を除いて単独での効果は限定的である。そのため抗がん剤との併用療法が開発されている。当科では希少な骨髄系腫瘍である非定型慢性骨髄性白血病の移植後再発に対し抗がん剤であるアザシチジンを併用した DLI を実施し良好な反応を得た症例を経験した。61 歳男性。白血球増多から非定型慢性骨髄性白血病の診断となり、前処置: Fludarabine (180mg/m²) + Busulfan (8mg/m²) + TBI 2Gy、GvHD 予防: Tacrolimus + 短期的 Methotrexate として HLA 一致非血縁ドナーより末梢血幹細胞移植を実施した。速やかに生着が得られ、移植片宿主病 (GVHD) もなく経過した。順調な経過であったが移植後 100 日の骨髄検査で再発を認めた。移植後早期であり強力な化学療法や再移植は検討しがたいと考え、Tacrolimus 漸減を継続し Aza 併用 DLI を行う方針とした。移植後 142 日目より Aza 75 mg/m² × 7 日間の投与を行い CD3 陽性細胞 3 × 10⁶/kg を輸注した。輸注後は Grade 4 の骨髄抑制をきたしたが、GVHD は発症しなかった。1 コース実施後に治療効果判定目的で実施した骨髄検査にて寛解を確認し現在まで無病生存を維持している。

0-9 抗ドナーHLA 抗体陽性腎移植における免疫グロブリン静注を用いた脱感作療法

岡田学 1、鳴海俊治 1、二村健太 1、長谷川雄基 1、平光高久 1、後藤憲彦 1、一森敏弘 1、田中慧 1、西沢慶太郎 1、余西洋明 1、坂本慎太郎 2、渡井至彦 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 移植内分泌外科、移植内科 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査課 2

腎移植レシピエントの中には腎移植前の妊娠、輸血、移植などの感作によりドナーHLA に対する抗体(donor-specific anti-HLA antibody, DSA)を有しているケースがある。DSA は腎移植後の抗体関連型拒絶(AMR)とそれによる移植腎喪失を引き起こす重大な問題である。

このため、AMR 予防の目的で様々な脱感作療法が行われてきた。

免疫グロブリン静注(IVIg)は 2019 年に保険収載され DSA 陽性腎移植症例の脱感作療法的手段として一般的になりつつある。

我々は脱感作時期を 2 段階に分ける方法を用いて DSA 陽性腎移植を行っている。第一段階では移植 2 か月前に IVIg2g/kg とリツキシマブ 200 mgを、第二段階では移植 2 週間前から同用量の IVIg とリツキシマブを、抗体除去療法と組み合わせて使用している。

DSA 陽性腎移植 8 例を提示し、現在のプロトコールの有効性と今後の課題について検討する。

0-10 ABO 不適合生体腎移植では HLA エピトープミスマッチ数が多くても de novo DSA 産生は抑制される

安次嶺聡 1、友杉俊英 2、坂本慎太郎 3、雫真人 1、岡田学 2、三輪祐子 4、岩崎研太 4、鳴海俊治 2、渡井至彦 2、石山宏平 1、小林孝彰 1

愛知医科大学 外科学講座腎移植外科 1、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科 2、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査科 3、愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座 4

【目的】HLA エピトープ解析は、慢性抗体関連型拒絶反応の原因となる de novo Donor Specific Antibody (dnDSA) の産生予測に有用である。我々の先行研究において、ABO 不適合腎移植 (ABOi) では、適合移植 (ABOc) と比較して class II dnDSA (DR)産生率が低かった。本研究では、ABOi における HLA エピトープミスマッチ数が class II dnDSA (DR/DQ) 産生に及ぼす影響について調べた。【方法】2008 年から 2015 年までに愛知医科大学と名古屋第二病院で生体腎移植が施行された 793 名のうち、102 名 (performed DSA を認めた 66 名、術後 1 年以内にフォローアップから逸脱した 36 名) を除く 691 名 (ABOc 454 名、ABOi 237 名) を対象に、HLA エピトープミスマッチ数と dnDSA 産生の関連について後方視的に解析した。class II dnDSA (DR/DQ)は LABScreen Single Antigen Beads (MFI \geq 1000 を陽性) により、HLA エピトープミスマッチ数は HLA matchmaker (ver. 2.1)により判定した。【結果】全体の dnDSA 産生率は 16.5% (114/691)で、うち 87.7% (100/114) は class II dnDSA (DR/DQ)だった。リツキシマブ (CD20 モノクローナル抗体) 投与の有無は dnDSA 産生に影響を与えなかった。多変量解析では、ABOi (HR 0.465, $p = 0.008$)、DR/DQ HLA エピトープミスマッチ多数 (HR 1.035, $p < 0.001$)、急性 T 細胞性拒絶反応の発症 (HR 2.777, $p = 0.004$) が、class II dnDSA (DR/DQ)産生に関連していた。DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数に応じて dnDSA 産生率を比較したところ、ABOi では、DR ミスマッチ数が 6-15 ($p = 0.006$)、DQ ミスマッチ数が 1-5 ($p = 0.013$)、の場合に、ABOc と比較して dnDSA 産生率が低かった。【結語】DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数は、dnDSA 産生の予測因子となり得る。ABOi では、ABOc 適合移植と比べて DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数の安全域が広く、dnDSA 産生が潜在的に抑制されると考えられた。

O-11 Establishment of T cell clones specific for mismatched HLA-DP molecules toward development of adoptive cell therapy for leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Carolyne Barakat¹、勝山 直哉¹、佐藤 由英¹、小林 美希²、稲垣 裕一郎³、尾関 和貴⁴、水野 昌平⁵、富田 章裕⁶、赤塚 美樹¹

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞免疫学¹、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 血液・腫瘍内科²、安城更生病院 血液・腫瘍内科³、江南厚生病院 血液・腫瘍内科⁴、愛知医科大学 血液内科⁵、藤田医科大学 血液内科⁶

[Purpose] Recurrence of leukemias following allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) remains a major cause of death. HLA-DP is a class-II MHC whose expression is basically limited to hematopoietic cells including leukemia cells. In unrelated allo-HCT, it has been shown that HLA-DP mismatch occurs in >70% of cases, and the mismatch may induce favorable graft-versus-leukemia effect.

[Methods] Peripheral blood samples were obtained from patients receiving HLA-DP mismatched graft. Post-HCT CD4 T-cells were stimulated either with pre-HCT patient PBMC or donor B-LCL transduced with the mismatched HLA-DP. Growing cells were restimulated and T cells secreting IFN- γ were sorted and cloned. Clones were tested for reactivity to various targets including primary leukemia cells.

[Results] More than 50 clones were obtained from each patient. After careful initial screen to omit clones that react to autologous B-LCL and HeLa cells expressing the mismatched HLA-DP, three clones from HLA-DPB1*04:02 mismatched patient and four from -B1*02:01 mismatched patient were further tested against HLA-DP-matched primary leukemia cells. Two clones recognized one AML-M2 leukemia in B1*04:02-restricted manner and three clones recognized 2 out of 4 leukemias in B1*02:01-restricted manner.

[Conclusion] We established a reproducible method to generate T-cell clones reacting primary leukemia cells using post-HCT patient blood.

0-12 エピトープがゼロミスマッチにも関わらず de novo DSA 産生を確認した 1 例

坂本慎太郎 1、熊谷優 1、中嶋萌夏 1、坂本悠斗 1、後藤憲彦 2、鳴海俊治 2、渡井至彦 2、小林孝彰 3

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 組織適合検査室 1、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 腎臓病総合医療センター2、愛知医科大学 腎移植外科 3

【目的】移植時のリスク評価として、エピトープ解析が注目されている。しかし解析ソフトの使用法や設定を誤ると、ドナー選択に支障が出ることや、de novo DSA 産生を見落とすことにもなりかねない。我々は、解析ソフト上はエピトープミスマッチ数が 0 であったにも関わらず de novo DSA が産生された症例を経験したので報告する。

【対象】患者は 41 歳男性、2012 年に生体腎移植が施行された。その後、2017 年に DQB1*06;01 に対する de novo DSA が出現 (MFI 2086) した。2018 年には消失したが (MFI 170)、2019 年に再度出現し (MFI 21333)、その後に透析導入となった。

【結果・考察】HLA Matchmaker では、抗体産生が実証されたエピトープ (Ab verified) と、理論上抗体が産生されうるが未確認のエピトープ (Other) に分類されている。本症例で 2019 年に検出された de novo DSA のエピトープは、「Other」に分類されるものであった。またエピトープミスマッチ数は「Ab verified」では 0 であったが、「Other」では 8 であった。解析には「Ab verified」を使用することが推奨されているが、「Other」を排除してしまうと、de novo DSA 産生の見落としや、ドナー選択時にリスクを過小評価してしまうことにもつながりかねないため注意が必要である。

抄 録 (シンポジウム)

S-1 (ワクチン)

抗 CD20 抗体とコロナワクチン戦略

岡本晃直

藤田医科大学 血液内科

治療中の血液疾患患者の重症化率は、ワクチン接種後でも健常者に比べて 9.0 倍 (CI: 3.13- 35.1) で、特にリンパ腫患者においては 12.1 倍 (CI: 4.03- 48.5) との報告があり (Moshe M, et al, Blood. 2022)、ワクチン効果は限定的とされる。しかし、抗 CD20 抗体使用患者においても、約 9 か月を経ると特異的抗体が獲得されることが報告されており (Paola G et al, Blood. 2021)、高リスク患者であるからこそ、反応性のある患者へはワクチン接種を適切に行う必要性があると言える。

我々は、ワクチン接種の適正化を目指すため、血液疾患患者のワクチン接種前後の抗体価と、リンパ球サブセットおよび、免疫グロブリンを同時に測定することで特異抗体獲得と各因子との関連性についての研究を行った。結果、治療中のリンパ系腫瘍患者の 94%で、特異抗体がほとんど産生されなかったこと、抗 CD20 抗体使用患者においては、CD19 陽性細胞数 ($r=0.844$) および、血清 IgM の値 ($r=0.531$) の回復が特異抗体の産生と相関があることを報告した (Okamoto A et al, Blood Adv. 2022)。

今回は、コロナウイルスワクチンの 4 回目接種が開始される現状で、抗 CD20 抗体使用患者を始めとする血液疾患患者の適切なワクチン接種戦略について考えたい。

S-2 (レジストリ)

With コロナ時代の造血細胞移植・細胞治療レジストリ

熱田由子 1,2

一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 1、愛知医科大学医学部 造血細胞移植・細胞治療情報管理学連携講座 2

日本造血細胞移植データセンター (JDCHCT) は、国内の造血細胞移植および細胞治療に関するアウトカム情報を医療機関から収集・管理し、アクティビティの把握に役立てると同時に、国内外で実施されるさまざまな研究への利用を推進すべく、日々活動している。1993年にスタートした造血細胞移植レジストリは、愛知県がんセンター疫学予防部、2003年より名古屋大学大学院医学系研究科予防医学・医学推計判断学講座、2006年より名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学 (日本造血・免疫細胞療法学会) 寄附講座により運営されたが、この活動を引き継ぐ組織として2013年にJDCHCTが設立された。2014年には「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」が施行され、レジストリの運営はより公的な活動と位置付けられた。造血細胞移植と細胞治療のレジストリは、一般的に患者 (疾患) レジストリとして分類されるリアルワールドデータであり、産官学からの利活用の要望は近年大きくなっている。利活用の需要に適切に応えていくためには、柔軟性と対応力も要求される。JDCHCTにおけるCOVID-19パンデミックの経験は、組織として求められた柔軟性と対応力のトレーニングの機会にもなった。With コロナ時代の造血細胞移植・細胞治療レジストリとして、今後も成長していきたい。

S-3 (造血幹細胞移植)

WITH コロナ時代の造血細胞移植

西田徹也

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

2019年12月に武漢から始まった新型コロナウイルス感染症の流行は、全世界に広がり、我が国における感染者数は2022年5月初めには800万人を超え、流行の波が来るたびに医療体制の逼迫を招いてきた。造血細胞移植患者は、高度な免疫抑制状態にあることから新型コロナウイルス感染症の重症化リスクが高く、ワクチン接種の有効性も低いため特に注意が必要である。また、新型コロナウイルス感染症の影響はドナーにも及び、2020年に非血縁者間造血細胞移植が減少、一方で、凍結保存された幹細胞を用いる臍帯血移植が増加した。日本骨髄バンクでは、ドナーが感染するリスクを考慮して、移植延期を避けるための対応策として、移植前処置前の造血幹細胞の凍結保存を可能としている。さらに、WEBを用いたリモートコーディネート体制の構築や来院が不要で自宅でも可能な口腔内スワブ検体でのHLA検査の導入など、健常人ボランティアドナー数維持を目指した取り組みが検討されている。

本発表では、未だ終息が見えない新型コロナウイルス感染症流行下における造血細胞移植の現状と今後について紹介する。

S-4 (腎移植)

WITH コロナ時代における腎移植 ～オミクロン流行期を迎えて～

二村健太 1、長谷川雄基 2、田中慧 2、余西洋明 1、西沢慶太郎 1、岡田学 2、平光高久 2、
後藤憲彦 1、鳴海俊治 2、渡井至彦 2

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 1、同 移植外科 2

【背景】2019 年末からのパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) はオミクロン株の出現で国内外を問わず過去最大の流行の波を引き起こしている。オミクロン株は一般集団ではより強い感染性とより低い重症度として報告されているが、腎移植後患者における特徴や臨床経過は定かでない。

【対象】2022/4/30 時点で当院通院中の腎移植レシピエント 1,467 例中、国内第 1-5 波 (2020 年 4 月～2021 年 12 月：野生株、アルファ株、デルタ株優勢, n=27) と第 6 波 (2022 年 1 月～4 月、オミクロン株優勢, n=31) において COVID-19 を発症した患者。

【結果】罹患率は第 6 波では第 1-5 波の 4.2 倍であった (1.5% vs 6.3%, $p < 0.01$)。第 6 波では有意にワクチン 2 回以上接種者が多く (18.5% vs 83.9%, $p < 0.01$)、酸素療法を要する中等症 II 以上の患者は減少した (48.2% vs 9.7%, $p < 0.01$)。多変量解析では 60 歳以上、非オミクロン株による感染が独立した重症化因子であった。

【結語】オミクロン株流行期である第 6 波では腎移植後 COVID-19 の重症度は低下している。当院では移植前患者へのワクチン接種と感染対策の徹底、発症後の移植医による COVID-19 治療、ICT を用いた予防啓発などを流行初期から実施し、2020 年前半の院内感染発生時を除き現在まで通常の腎移植プログラムを継続している。当院での経験をもとにオミクロン株流行期以降の腎移植医療のあり方や治療戦略を論じたい。

特別講演

新型コロナウイルスと HLA

徳永 勝士 国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト

人類の健康と社会に深刻な影響を与えてきた新型コロナウイルス（COVID-19）感染症が出現して3年になろうとしている。感染症の伝播や重症度は、病原体の特性および社会や医療体制の状況に関連づけられることが多いが、宿主（ヒト）側の要因も無視できない。本講演ではまず COVID-19 感染症の重症化に関わるヒト遺伝要因の探索研究について触れた後、特に HLA との関連解析の結果を紹介する。また、COVID-19 ワクチンの効果と HLA の関連解析の結果についても報告する。さらに、結核と肝炎を対象として私達が経験したゲノム解析の成果を紹介したい。感染症によっては病原体ゲノムのみならずヒトゲノムの解析も重要であることや、ワクチン応答性にもヒトゲノムの特徴が関わっていることがわかる。

ご略歴

昭和52年 東京大学理学部生物学科卒業

昭和57年 東京大学理学系大学院博士課程単位取得

昭和57年 日本学術振興会奨励研究員

昭和58年 東京大学理学部人類学教室 助手

平成元年 東京大学医学部附属病院輸血部 助手

平成4年 日本赤十字中央血液センター研究部 課長

平成7年 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野 教授

平成31年 国立国際医療研究センター・ゲノム医科学プロジェクト長 および
ナショナルセンターバイオバンクネットワーク・中央バイオバンク長

受賞：

平成2年 日本人類遺伝学会・奨励賞

平成8年 日本輸血学会・奨励賞

平成27年 日本人類遺伝学会・学会賞

令和3年 日本組織適合性学会・学会賞

令和4年 日本人類学会・功労賞 など

