

第8回関東HLA研究会学術集会

抄録集

Contents

ご挨拶	2
ご案内	3
プログラム	6
教育講演	9
一般演題（口演）	10
シンポジウム	14
ワークショップ	16
特別講演	17

第8回関東HLA研究会学術集会開催にあたって

「関東 HLA 研究会」は、2016 年に故・猪子英俊先生を代表世話人として設立され、これまでに 7 回の学術集会を開催してまいりました。設立当初から、HLA に関する研究成果や医療現場での応用を深めるための重要な集まりとして、多くの研究者、臨床医、技術者の皆様にご参加いただき、活発な議論を交わしてきました。このたび、「第 8 回関東 HLA 研究会学術集会」を下記の日時にて開催させていただくことになりました。

HLA は移植や輸血医療にとどまらず、疾患感受性や人類遺伝学の研究に多大な貢献をしてきました。近年では、NGS-HLA タイピングやエプレット解析といった、より精緻な解析技術が臨床的意義の解明に寄与しており、今後ますますの発展が期待されます。このような状況を踏まえ、第 8 回学術集会では、各分野でご活躍の先生方をお招きし、若手の方々にも興味を持っていただけるプログラムを企画いたしました。

教育講演では、ベーチェット病の病態解明や治療法の開発において高名な横浜市立大学の水木信久先生にご講演を賜ります。シンポジウムでは、「エプレット解析の臨床応用」をテーマに、臓器移植分野から余丁町クリニックの尾本先生、造血移植分野から東海大学の岩田先生、輸血分野から日本赤十字社の宮城先生をお迎えし、それぞれの分野におけるエプレット解析の有用性についてご講演いただきます。また、ワークショップでは、日常の検査において発生し得るトラブルやその対応方法について、ケーススタディを交えてご紹介いたします。さらに、特別講演では、腎移植の成績向上に向けた HLA 抗体検査の有用性について、第 34 回組織適合性学会大会の大会長をお務めになる三重大学の西川晃平先生にご講演を賜ります。

2026 年には 19th IHIWS が沼津市で開催される予定であり、MHC 研究のさらなる発展が期待されます。この機会に、若手からベテランまで多くの方々にご参加いただき、MHC に対する関心を深め、研究のみならず、臨床における HLA の重要性についても活発なディスカッションを行える学術集会となるよう、鋭意準備を進めております。演題の募集を以下の要項にて行いますので、特に若手の方々からの積極的なご応募を心よりお待ちしております。

2025 年 5 月吉日

第 8 回関東 HLA 研究会学術集会
学術集会担当幹事
日本赤十字社血液事業本部
中央血液研究所
高橋 大輔

ご案内

【日時、学術集会担当幹事、開催方法、参加費】

担当幹事：高橋 大輔（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

会期：2025年5月17日（土曜日）12：40～17：30

会場：東京大学医科学研究所1号館・講堂（東京都港区白金台4丁目6-1）（予定）

開催方法：ハイブリッド形式（予定）

参加費：正会員 2,000円、学生会員 1,000円、幹事 3,000円

※当日の参加費納入で1年間の研究会活動への参加が可能です。

【現地参加者へ】

1. 現地参加者は、スマートフォンに表示したデジタルチケットあるいは印刷したチケットを会場にお持ちいただき、受付でご掲示ください。受付は **12:10頃** に開始いたします。
2. 新型コロナウイルス感染症につきましては、第5類に移行しましたが、参加者への感染対策として以下の協力をお願いいたします。
 - 1) 本学術集会直前に発熱等の症状がある場合は、現地参加をお控えいただき、オンラインでご視聴ください。
 - 2) 会場では不織布マスクをご着用ください。
 - 3) 講堂内の飲食は固くお断りいたします。ペットボトル飲料であれば、飲水は講堂入口でお願いいたします。

キャンパスマップ



上図の **1** の建物が現地会場の1号館・講堂になります。星印付近の入口から会場にお越しください。

アクセスマップ

現地会場への交通アクセスの詳細は以下の URL からご覧ください。

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/access/access/index.html>

【ウェブ参加者へ】

1. 本学術集会の参加に必要なZoomのURL等の情報は、登録時の受領確認メールに記載されていますので、今一度ご確認ください。
2. 当日は、**12:20頃**にご入室開始を予定していますので、お時間になりましたら Zoom の URL からご入室ください。
3. ご質問されたい時は、Zoom のメニューバーの「手を挙げる」ボタンを押してください。ホストが発言できるように操作いたします。

注意) チケット購入後に Zoom 登録用サイトにて事前登録されていない方は、本学術集会に入室することができません。また参加証を発行することができるので、当日までに必ず Zoom 登録用サイトでの事前登録をお済ませください。

https://us06web.zoom.us/webinar/register/WN_ErKp2qVrR3-YzCDY1_joeg

<Zoom 登録用サイトでの事前登録方法>

Zoom 登録用サイトにアクセスし、事前登録フォームにて必要事項を入力してご登録ください。なお、事前登録時のご氏名と E-mail アドレスは、Passmarket で使用されたものと同じ情報をご入力ください。チケット番号はチケットに表示されている「A-○」「B-○」「C-○」のいずれかの番号になります。

Zoom 社よりウェブ配信用の Zoom 招待状が記載された登録受領確認メールが配信されますので、当日まで大切にお持ちください。しばらく経っても届かない場合は、迷惑メールフォルダーに振り分けられている可能性がありますので、迷惑メールフォルダーをご確認ください。それでも Zoom 招待状が届かないなどの問題が生じましたら、椎名までご連絡ください。

【ご発表される先生方へ】

1. 発表時間を考慮したスライドをパワーポイントでご作成ください。
2. 【HLA ワークショップ (IHIWS19) の案内】以外のセッションでのご発表では COI 開示が必要になりますので、冒頭で必ずご提示ください。COI 開示例のパワーポイントファイルは、関東 HLA 研究会ホームページの利益相反管理 (COI) のページ (<http://mhc.med.u-tokai.ac.jp/custom1.html>) に掲示しておりますのでご活用ください。
3. 本学術集会では、会場に準備した1台のPCを使用しますので、ご発表データを**5月16日まで**に高橋 大輔 <d-takahashi@jrc.or.jp> にお送りください。なお、ご提出いただいたファイルは集会後に適切に削除させていただきます。

4. 当日は、念のためご発表データをコピーしたUSBをお持ちください。発表データをご確認されたい場合は、当日の11:30頃以降に会場にお越しください。
5. ご発表の10分前までに会場左前方の「次演者席」にご着席ください。
6. 座長の指示に従った進行をお願いいたします。

【座長の先生方へ】

1. ご担当セッションの開始5分前までに会場右前方の「次座長席」にご着席ください。
2. ウェブ視聴者からの質問の有無はホスト（椎名）からお知らせします。

【その他】

1. 参加証明書と領収書につきましては、開催後に事務局からご登録いただいたメールアドレスにお送りいたします。
2. 事後アンケートを実施させていただきます。今後の研究会運営に役立てるため、皆様方の率直なご意見・ご要望をお聞かせいただきたく、ご協力をお願い申し上げます。詳細は学術集会内でご案内いたします。
3. プログラムに変更が生じましたら参加登録アドレスにメールでお知らせします。
4. その他、ご不明な点がございましたら下記連絡先までお尋ねください。

第8回関東HLA研究会学術集会事務局（お問い合わせ先）

日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所 高橋 大輔

E-mail : d-takahashi@jrc.or.jp

第8回関東HLA研究会学術集会プログラム

【開会の辞】12：38～12：40

学術集会担当幹事 高橋 大輔（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

【教育講演】12：40～13：20

座長：椎名 隆（東海大学医学部分子生命科学）

ベーチェット病の病態とゲノム研究

水木 信久（横浜市立大学医学部眼科学講座）

【一般演題】13：20～14：20

座長：東 史啓（日本赤十字社血液事業本部）

1. アロプリノール誘発性薬疹に関連する HLA-B*58:01 アレルの薬疹の種類に対する影響の比較. 福永 航也¹, 倉田 麻衣子², 水川 良子², 新原 寛之³, 森田 栄伸³, 渡邊 裕子⁴, 山口 由衣⁴, 藤山 俊晴⁵, 小豆澤 宏明⁶, 浅田 秀夫⁶, 長谷川 瑛人⁷, 濱 菜摘⁷, 重水 大智^{8,9}, 阿部 理一郎⁷, 莺田 泰誠¹. (¹理化学研究所生命医科学研究センターフアーマコゲノミクス研究チーム, ²杏林大学医学部皮膚科学教室, ³島根大学医学部皮膚科学講座, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学, ⁵浜松医科大学皮膚科学講座, ⁶奈良県立医科大学皮膚科学教室, ⁷新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野, ⁸国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター, ⁹広島大学大学院医系科学研究科)
2. 1型糖尿病自己抗原における HLA-DR9 結合領域の探索. 森口 空, 宮寺 浩子, 野口 恵美子（筑波大学・医学医療系・遺伝医学）
3. 同種移植におけるドナー選定の実践と課題 – HLA・KIR による選定基準 -. 竹下 昌孝^{1,2}, 小玉 信之^{1,2}, 比島 智子^{1,2}, 鈴木 大志¹ 平井 理泉¹, 谷村 聰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)
4. 腎移植後の de novo DSA (dnDSA) 予測における HLA 関連スコアの比較解析. 木島 佑¹, 石田 英樹^{1,2}, 古澤 美由紀^{1,3}, 海上 耕平^{1,2}, 尾本 和也^{1,3}, 平井 敏仁¹, 清水 朋一^{1,2}, 高木 敏男¹. (¹東京女子医科大学病院、泌尿器科, ²東京女子医科大学病院移植管理科, ³ときわ会余丁町クリニック)
5. ドナー特異抗体陽性および抗体関連型拒絶反応のハイリスク症例における心臓移植管理. 原田 元¹, 服部 英敏², 石塚 敏³, 新川 武史⁴, 菊池 規子², 石戸 美妃子¹, 稲井 康¹, 新浪 博士⁴, 布田 伸一⁴ (¹東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科, ²東京女子医科大学循環器内科, ³東京女子医科大学中央検査部移植関連検査室, ⁴東京女子医科大学心臓血管外科)
6. HLA タイピング検査におけるスプライシング予測プログラムの有用性に関する予備的検討. 萬玉 有紀, 宮城 徹, 小林 洋紀, 小野寺 孝行, 宮田茂樹（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

【HLA ワークショップ (IHIW19) の案内】14：20～14：30

椎名 隆（東海大学医学部分子生命科学）

～ 休憩～ 14：30～14：40

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」14：40～15：40

座長：鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）

1. 臓器移植分野

腎移植におけるエピトープ（エプレット）解析の臨床応用

尾本 和也¹, 平井 敏仁², 海上 耕平³, 清水 朋一², 岡田 大吾², 古澤 美由紀¹, 高木 敏男², 石田 英樹³ (¹医療法人社団ときわ会余丁町クリニック, ²東京女子医科大学泌尿器科, ³東京女子医科大学移植管理科)

2. 造血移植分野

HLA のエピトープ不一致が臍帯血移植成績に与える影響

岩田 紫乃（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）

3. 輸血分野

エプレット解析の臨床応用 -輸血分野-

宮城 徹（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

【ワークショップ】「こんな時どうする？」15：40～16：30

座長：杉本 達哉（東海大学医学部付属八王子病院）

1. 輸血、造血幹細胞移植における検査の Limitation

中野 学（日本赤十字社北海道ブロック血液センター）

2. 臓器移植分野～仮想クロスマッチの今後と課題～

石塚 敏（東京女子医科大学移植関連検査室）

～ 休憩～ 16：30～16：40

【特別講演】16：40～17：20

座長：湯沢 賢治（国立病院機構水戸医療センター）

腎移植における抗 HLA 抗体～検査と治療の新展開～

西川 晃平（三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科学）

【閉会の辞】17：20～17：30

代表幹事からの挨拶 椎名 隆（東海大学医学部分子生命科学）

第9回学術集会担当幹事からの挨拶

抄錄集

教育講演

座長：椎名 隆（東海大学医学部分子生命科学）

ベーチェット病の病態とゲノム研究

水木 信久（横浜市立大学医学部眼科学講座）

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す難治性炎症性疾患である。内的遺伝要因として、大野らにより HL-A5 との強い相関が報告されて以来、多くの民族において HLA-B51 抗原との強い相関が報告された。HLA-A26 との相関も報告されたが人種により異なっていた。HLA-B 遺伝子の近傍のストレス誘発蛋白 MICA 遺伝子とも相関していた。

その後、全ゲノムの網羅的な解析 (GWAS) を行い、新たに IL23R-IL12RB2 および IL10 遺伝子との相関を示した。IL23R は Th17 細胞に発現しており、炎症誘発性サイトカインを誘導する。IL-10 は抑制性サイトカインであり、本病リスクアリルは IL-10 の発現を低下させていた。GWAS インピュテーション解析により、新規に ERAP1 遺伝子他を報告した。ERAP1 は抗原ペプチドのトリミングに関与しており、B51 の存在下においてのみ顕著な相関を示した。さらに、免疫系遺伝子の詳細な GWAS により、病原体への自然免疫や CD4 陽性 T 細胞の獲得免疫に関与する遺伝子が複数見つかった。現在、エピジェネティックなメチレーション解析を全ゲノム網羅的に行っている (EWAS)。

このように、本病は自然免疫と獲得免疫の両者が関与しており、自己免疫疾患と自己炎症疾患の中間的疾患と考えられている。本講演では、本病の疫学とゲノム研究から考えられる本病の病態について述べたい。

一般演題

座長：東 史啓（日本赤十字社血液事業本部）

演題1 アロプリノール誘発性薬疹に関する HLA-B*58:01 アレルの薬疹の種類に対する影響の比較.

福永 航也¹, 倉田 麻衣子², 水川 良子², 新原 寛之³, 森田 栄伸³, 渡邊 裕子⁴, 山口 由衣⁴, 藤山 俊晴⁵, 小豆澤 宏明⁶, 浅田 秀夫⁶, 長谷川 瑛人⁷, 濱 菜摘⁷, 重水 大智^{8,9}, 阿部 理一郎⁷, 莺田 泰誠¹. (¹理化学研究所生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チーム,²杏林大学医学部皮膚科学教室, ³島根大学医学部皮膚科学講座, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学, ⁵浜松医科大学皮膚科学講座, ⁶奈良県立医科大学皮膚科学教室, ⁷新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野, ⁸国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター, ⁹広島大学大学院医系科学研究科)

【目的】高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは、スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)や薬剤性過敏症症候群(DIHS)などの重症薬疹に加え、多形紅斑(EM)などの軽症薬疹も誘発する。これらの薬疹の発症には HLA-B*58:01 アレルの関与が報告されているが、薬疹の種類別における発症リスクの違いは十分に検討されていない。本研究では、薬疹の種類別に HLA-B*58:01 アレルの発症リスクへの影響を検討した。

【方法】日本人のアロプリノール薬疹患者 17 人と一般集団 967 人を対象に、HLA アレル情報を用いた関連解析を行った。

【結果】HLA アレルとアロプリノール薬疹との関連を網羅的に調べた結果、HLA-B*58:01 アレルが有意な関連を示した。薬疹患者 17 名中 8 名が当該アレルを保有し、一般集団と比較して有意な関連が認められた (P 値= 1.31×10^{-10} 、オッズ比=70.7)。さらに、薬疹の種類別にアレルの影響を評価したところ、SJS 患者(4 人)、DIHS 患者(10 人) および EM 患者(3 人)におけるオッズ比はそれぞれ 79.6、79.6 および 39.8 であった。

【考察】抗てんかん薬カルバマゼピンでは、薬疹の種類ごとに関連 HLA アレルが異なることが報告されているが、本研究ではアロプリノール薬疹に関する HLA-B*58:01 アレルが、薬疹の種類によらず発症リスクに関連している可能性が示唆された。

演題2 1型糖尿病自己抗原における HLA-DR9 結合領域の探索.

森口 空, 宮寺 浩子, 野口 恵美子（筑波大学・医学医療系・遺伝医学）

【目的】1型糖尿病(T1D)の最も強い遺伝要因として HLA クラスIIが同定されているが、感受性ハプロタイプは欧米集団(*DR3-DQA1*05-DQB1*02, DR4-DQA1*03-DQB1*03:02*)と日本人集団(*DR9-DQA1*03-DQB1*03:03, DR4-DQA1*03-DQB1*04*)では大きく異なることが知られている。T1D の T 細胞エピトープ探索の多くは欧米人集団を対象に行われており、日本人の感受性 HLA が提示する自己抗原領域は未解明な点が多い。本研究では、DR9 が提示する T1D 自己抗原領域を同定すること目的として、Zn-T8 を対象とした HLA 結合解析を行

った。

【方法】自己抗原との結合解析は、組換え MHC と合成ペプチドを用いた ELISA に基づく手法を用いて行った。DR9 を His タグ融合組換えタンパク質として安定発現させ、抽出後に Ni-NTA プレートに固相化した。DR9 に中程度に結合するペプチドを標識ペプチドとして、これに対する Zn-T8 ペプチドの結合を競合アッセイによって測定した。

【結果と考察】DR9 への結合スクリーニングを行い、Zn-T8 ペプチドのうち数箇所が DR9 と結合することを見出した。しかし、Zn-T8 には膜貫通領域が含まれるため、複数の領域で非特異的結合が認められ、結合の判定が困難であった。これらの領域については、今後、他手法を用いた解析を検討する。

演題3 同種移植におけるドナー選定の実践と課題 – HLA・KIR による選定基準 –

竹下 昌孝^{1,2}, 小玉 信之^{1,2}, 比島 智子^{1,2}, 鈴木 大志¹ 平井 理泉¹, 谷村 聰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)

【背景と目的】同種造血幹細胞移植は血液腫瘍に対する有力な治療手段であり、より良いドナーの選定が治療成績の向上に直結する。我々はこれまでドナー選定における組織適合性指標について後方視的に解析し、HLA だけでなく KIR マッチングも重要な指標となることを報告してきた。

これらの知見を生かすべく検討していた折、血液腫瘍に対し HLA 完全一致血縁ドナー候補が複数得られた症例を経験した。KIR マッチングも含むドナー選定の実践とその課題について経過とあわせて報告する。

【症例】29歳女性。T細胞性急性リンパ性白血病に対し寛解導入療法を施行し完全寛解に至った。予後不良が予測されたため第一寛解期に同種移植の必要性を考え、ドナー検索を行った。

【方法と結果】患者本人および同胞2名の HLA タイピングの結果、全員がアレルレベルで完全一致した。さらに KIR タイピングを行ったところ、3名とも cA01-tA01 の構造をもった AA ハプロであった。1名は KIR アレルレベルまで患者と完全一致、もう1名はハプロミスマッチアレルを有していた。

【考察】抗腫瘍効果の側面から2名のドナーを比較すると、KIR-KIR リガンド対応関係においては優劣付け難く、GVHD 抑制の側面から HLA/KIR 完全一致ドナーを選定した。

抗腫瘍効果の側面から積極的なドナー選定を行うための情報を得るためにさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

演題4 腎移植後の de novo DSA (dnDSA) 予測における HLA 関連スコアの比較解析.

木島 佑¹, 石田 英樹^{1,2}, 古澤 美由紀^{1,3}, 海上 耕平^{1,2}, 尾本 和也^{1,3}, 平井 敏仁¹, 清水 朋一^{1,2}, 高木 敏男¹. (¹東京女子医科大学病院、泌尿器科, ²東京女子医科大学病院移植管理科, ³ときわ会余丁町クリニック)

【目的】近年、HLA 不一致に基づく構造的アルゴリズムが移植後 de novo DSA (dnDSA) 出

現の予測に応用されつつあるが、各アルゴリズムの予測性能および最適 cutoff 設定に関する報告は限定的である。本研究では腎移植後に生じる dnDSA の予測における、HLA 関連スコアの有用性を検討した。

【対象と方法】2005 年 2 月から 2022 年 5 月までの 342 例の腎移植レシピエントを対象とした。HLA 抗体測定は、Luminex Single Antigen アッセイを用いて HLA 抗体を測定し、mean fluorescence intensity (MFI) が 1000 以上を陽性と定義。対象としたスコアは、Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE) II、PIRCHE II SNOW、HLA Epitope Mismatch Algorithm (HLA-EMMA)、HLA-Match Maker (HLA-MM) の 4 種。HLA-A/B/C/DR/DQ 各ローカスにおけるスコアと Total Score を用いて ROC 解析を行い、Youden Index に基づく最適 cutoff を算出した。さらに、cutoff により High/Low 群に分類し、dnDSA の検出率および検出日数を比較した。

【結果】PIRCHE II (HLA-DQ) では AUC 0.592、 $p=0.0013$ と有意な予測力を示した。High 群が low 群と比較すると dnDSA 検出率が有意に高かった (25.4% vs 9.3%)。また、PIRCHE SNOW (HLA-C) では High 群で早期に dnDSA が検出される傾向がみられた。

Total Score (各ローカスをすべて含めたスコア) も含めた解析では、PIRCHE SNOWT がステップワイズ選択により最も予測力の高い因子として抽出された。

結論：各ローカス別ならびに Total Score に基づくスコア分類は、dnDSA 予測において臨床的有用性を有する可能性が示唆された。

演題 5 ドナー特異抗体陽性および抗体関連型拒絶反応のハイリスク症例における心臓移植管理.

原田 元¹、服部 英敏²、石塚 敏³、新川 武史⁴、菊池 規子²、石戸 美妃子¹、稻井 慶¹、新浪 博士⁴、布田 伸一⁴ (¹東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科、²東京女子医科大学循環器内科、³東京女子医科大学中央検査部移植関連検査室、⁴東京女子医科大学心臓血管外科)

症例は 43 歳、女性。38 歳時に心臓移植適応と判定され左室補助人工心臓植込み術を実施し移植待機を開始した。7 回の開胸手術による大量輸血歴があり、移植登録時の PRA は陽性 (Class1 46.44%、Class2 44.11%) であり、抗体関連型拒絶 (AMR) 発症のハイリスク症例と判断していた。43 歳時にドナー候補の連絡があり CDC クロスマッチは陰性で心臓移植手術を決定した。移植直前では PRA 陽性 (Class1 45.97%、Class2 1.49%)、DSA 陽性 (DR53 [MFI : 2306]) であり、血漿交換を 2 回施行し移植手術を実施した。移植後の免疫抑制薬はサイモグロブリンを併用したタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドで開始し、移植後 2 日目の PRA (Class1 1.65%、Class2 5.06%) は陰性化していた。移植後 10 日目より陰性化した PRA と DSA は共に陽性となり (Class1 45.98%、Class2 3.55%、DR53 [MFI : 4874])、心筋生検病理所見では血管内皮細胞腫大を認めたが臨床経過は安定しており、この時点の C4d、C1q 反応も陰性であったため AMR は陰性と判断した。移植後 48 日目よりミコフェノール酸モフェチルからエベロリムスに変更し、以後も DSA 陽性は続いているが、

心筋生検では拒絶反応の所見は認められていない。

演題6 HLA タイピング検査におけるスプライシング予測プログラムの有用性に関する予備的検討.

萬玉 有紀, 宮城 徹, 小林 洋紀, 小野寺 孝行, 宮田茂樹（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

【目的】近年、HLA 型の検査において次世代シーケンサーが普及し、スプライシングに影響しうる新規多型も検出されている。そこでスプライシング部位(SS)予測プログラムの精度および操作性を比較検討した。

【方法】既存のプログラムのうち 6 種類を使用して、既報のスプライシング異常アレルのうち 8 アレルについて SS を予測させ、正常 SS と異常 SS の検出率および操作性を比較評価した。結果が良好であったプログラム (SpliceAI[SA] と SpliceRover[SR]) を更に 7 アレルで評価した。なお、評価対象アレルにおけるスプライシングに影響する多型は、SS だけではなく、その他の領域に位置するものも含む。

【結果】正常 SS および異常 SS の検出率は SA が 100% (15/15) および 93% (14/15)、SR が 93% (14/15) および 53% (8/15) であった。SR は遺伝子配列全長の入力が可能で、染色体上の位置を特定して入力する必要がある SA と比較して操作が簡便だった。

【結論・考察】SA の検出率は非常に高く、新規多型のスプライシングへの影響予測にも役立つと期待される。ただし、常に同じアレルをリファレンスとしており、複数の多型の組み合わせの影響が反映されない可能性がある。SR は操作が簡便で日常検査に適しており、閾値の変更など検出率改善の検討をする価値がある。実用性の判断のために更なる検討をしていきたい。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

座長：鬼塚 真仁（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）

臓器移植分野

腎移植におけるエピトープ（エプレット）解析の臨床応用

尾本 和也¹, 平井 敏仁², 海上 耕平³, 清水 朋一², 岡田 大吾², 古澤 美由紀¹, 高木 敏男², 石田 英樹³ (¹医療法人社団ときわ会余丁町クリニック, ²東京女子医科大学泌尿器科, ³東京女子医科大学移植管理科)

腎移植後の長期生着を左右する因子は幾つかあげられるが、その中でドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) は重要な因子の一つである。特に新規に產生される de novo DSA (dnDSA) は慢性抗体関連型拒絶反応を誘導し、移植腎機能廃絶に強く関与している。一方 eplet は抗原決定基・抗原性の最小単位で、抗体結合部の一部のアミノ酸配列を指す。昨今、腎移植ドナー・レシピエントの HLA 間における Eplet mismatch load (EML:いわゆるミスマッチ数) が上昇することで de novo DSA (dnDSA) 产生リスクの上昇が報告されている。EML を解析するツールとして HLAMatchmaker があげられるが、その他 T 細胞応答の予測に焦点を当てた PIRCHE (Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes)-II や HLAMatchmaker と異なる手法で B 細胞応答に焦点を合わせた HLA-EMMA (HLA-Epitope Mismatch Algorithm)など、epitope (eplet) 解析ツールが多様化し、どのツールでよいのか、あるいはどこにカットオフ値を設定するかといった明確な基準は定まっていない。本シンポジウムでは多様化する epitope 解析ツールを腎移植の免疫学的リスク判定にどのように応用できるのか概説する。

造血移植分野

HLA のエピトープ不一致が臍帯血移植成績に与える影響

岩田 紫乃（東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科）

血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植は、大量化学療法後の造血抑制に対する救済的治療であると同時に、同種免疫反応を介した抗腫瘍効果が期待され、疾患の根治を望んで行われる治療法である。臍帯血移植は同種造血幹細胞移植の一手法であり、日本は世界で最も多くの臍帯血移植件数を数える。

同種造血幹細胞移植のドナー選択では、HLA 適合血縁・非血縁ドナーが優先される。一方、頻度の低いハプロタイプの HLA を保有している症例では、HLA 適合ドナーの選択がしばしば困難である。また、病勢制御が困難な症例や、全身状態が悪化する可能性の高い症例では、HLA 適合ドナーの選定や造血幹細胞採取までの期間を待機できない。このように代替ドナーを必要とする症例や、より強力な抗腫瘍効果を得ることが望まれる再発リスクの高い一部の症例では、HLA ミスマッチが許容される臍帯血移植の利点が大きい。それゆえ、他の移植方法と比較して特に頻度の高い合併症である、生着不全を克服することが重要な課題といえる。

我々は、自施設で行われた血液悪性疾患に対する臍帯血移植症例を対象に、合計 18 抗原の

HLA ミスマッチ由来エピトープが臍帯血移植成績に与える影響を解析した。本解析の結果、実臨床では測定していない HLA 抗原のミスマッチに由来するエピトープ数が再発に影響することなどが示された。

本講演では、臍帯血移植の基礎を踏まえながら、これらの最新の研究成果について報告する。

輸血分野

エプレット解析の臨床応用 －輸血分野－

宮城 徹（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

HLA 適合血小板は、HLA 抗体に起因する血小板輸血不応患者への対応に用いられ、HLA 型が適合するドナーから採血して製造されている。

移植における選択と比べると、(1) 患者が保有する HLA 抗体と反応しないドナーを適合とし、細胞性免疫は考慮しない、(2) 血小板上に HLA クラス II の発現がなく、HLA クラス I のみを適合の対象とする、(3) 1～3回／週を場合によっては数週間から数年間にわたって供給し続けるという特徴がある。

本邦における献血者の選択では、患者との HLA 型一致を基本とするが、抗体特異性と交差反応性 (CREG) を考慮して不一致も許容される。抗体特異性だけでなく交差反応性も考慮するのは、新たな抗体産生ができるだけ避けるためである。

一方、海外では、抗体が認識すると想定される抗原のアミノ酸の組合せであるエプレットによるドナー選択方法が検討あるいは導入されており、(1) 交差反応性では選択されないドナーを選択でき、(2) 十分な輸血効果が得られ、(3) HLA 抗体が産生されにくいと報告されている。

本シンポジウムでは、文献で報告されている海外事例とともに、日本人集団におけるエプレットの有用性の評価（シミュレーション）について紹介する。

ワークショップ「こんな時どうする？」

座長：杉本 達哉（東海大学医学部付属八王子病院）

輸血、造血幹細胞移植における検査の Limitation.

中野 学（日本赤十字社北海道ブロック血液センター）

HLA 関連検査は今や Luminex をプラットフォームとした試験方法が最も普及しており、HLA 型検査、HLA 抗体検査においても Luminex ベースの試薬が多く上市されている。それに伴って検査方法は生細胞を用いた血清学的検査から分子生物学や遺伝子工学を用いた方法に移行してきた。そのため検査は従来と比較すると簡便となり、多くの検査施設で臨床検査として実施することが可能となった。しかしながら、Luminex の導入によって抗原型の結果に加えて遺伝子型の結果が判定可能となつたため、その解釈はより複雑さを増している。Luminex を用いた r-SSO 法による HLA 遺伝型検査は一部のエクソンを対象とした仮想タイピングであるため、正確なタイピングには限界が存在してしまう。近年、NGS 法による HLA タイピングは phase ambiguity の解消が期待される一方で、膨大なデータ量や高コストといった解決すべき課題も抱えている。HLA 抗体検査はスクリーニングと特異性同定の試薬があり、それぞれカットオフ値は一律ではない。また、検査試薬の違いや網羅している HLA についても考慮しなくてはならず、さらに血小板輸血あるいは造血幹細胞移植など目的に応じた検査結果の判定が必要である。このように HLA 関連検査は遺伝子型が明らかとなったことによって解像度が向上したが、それでも存在する臨床における各検査の限界について概説する。

臓器移植分野～仮想クロスマッチの今後と課題～

石塚 敏（東京女子医科大学移植関連検査室）

臓器移植における組織適合性検査には、臓器提供ドナーのリンパ球を使用する CDC-XM や FCXM が現在においても移植前精査として主流の検査法である。一方で、近年急速に進歩してきたのが抗 HLA 抗体検出法の仮想 PRA である。

仮想 PRA は、臓器提供ドナーのリンパ球を必要としないため、臓器移植後の抗 HLA 抗体検査法として現在は主流になってきている。

仮想 PRA は、臓器移植分野における従来法のパネルテストに相当する代替検査法で、ヒト HLA に類似した抽出抗原や合成抗原をプラスチックビーズに結合させた方法である。

仮想 PRA の特徴は、ほとんどの HLA を網羅し、遺伝子型でエピトープ（抗原決定基）を認識するように構成された検査キットである。

臓器移植では、臓器提供ドナーとのミスマッチ HLA に対して合致する抗 HLA 抗体をレシピエントが保有しているか否かをこの仮想 PRA を用いて、仮想クロスマッチとして臨床現場では活用されてきている。また、わが国における脳死・心停止下の臓器提供ドナーに対するレシピエント選定検査法としても、現在すべての臓器に対して CDC-XM や FCXM の代替検査法として仮想 PRA による抗 HLA 抗体の有無について導入が現在検討されている。

本ワークショップでは、臓器移植分野における仮想クロスマッチの今後と課題について概説する。

特別講演

座長：湯沢 賢治（国立病院機構水戸医療センター）

臓器移植～腎移植の成績向上に向けた HLA 抗体検査の有用性～

西川 晃平（三重大学大学院医学系研究科）

腎移植におけるドナー特異的抗体（DSA）は一般的にドナーの HLA に対する抗体のことを指すが、この DSA が抗体関連型拒絶反応の発症や移植腎生着率の低下に関わることは広く知られている。

既存 DSA 陽性レシピエントに対する腎移植は移植後早期に急性抗体関連型拒絶反応(AAMR)を引き起こす危険性が高いために長らく腎移植が回避されてきたが、近年 Rituximab、血漿交換、ガンマグロブリン大量療法 (IVIG) を中心とした術前脱感作療法が本邦でも使用可能となり、このような症例に対しても腎移植の適応が広がっている。

更に、腎移植後の AAMR に対しても Rituximab、IVIG の投与が可能となったことにより、更なる成績向上も目指せるようになっている。

一方で、これらの薬剤の適応・使用方法は未だ標準化されていない。更に慢性活動性抗体関連型拒絶反応を生じている症例については、これらの薬剤による治療効果は限定的であることが指摘されている。

このような患者群において、腎移植の適応や治療介入の必要性・有効性を判断するためには、感作歴や HLA typing、抗 HLA 抗体同定検査の結果から免疫学的リスクを正しく判定することが重要であるが、時にその評価に難渋する症例も存在する。

そこで発表では、DSA の評価における注意点、既存 DSA 症例に対する脱感作療法、移植後 AMR 対策の現状と課題について我々の経験も含めて概説したい。

第8回関東HLA研究会学術集会抄録集

2025年5月17日発行

発行 関東HLA研究会（代表幹事 椎名 隆）

編集 第8回関東HLA研究会学術集会事務局
(学術集会担当幹事 高橋 大輔)

幹事

東 史啓, 石田 英樹, 石塚 敏, 江川 裕人, 岡崎 仁, 鬼塚 真仁, 椎名 隆,
清水 まり恵, 杉本 達哉, 鈴木 進悟, 高橋 聰, 高橋 大輔, 徳永 勝士,
布田 伸一, 藤原 孝記, 細道 一善, 宮寺 浩子, 蓬田 泰誠, 湯沢 賢治