

第6回 関東HLA研究会記録

会 期：2023年5月27日（土曜日）

会 場：東海大学高輪キャンパス2号館1階

開催方法：ハイブリッド形式

世 話 人：東 史啓

日本赤十字社 血液事業本部 技術部

基調講演

HLA 検査の過去，現在，そして未来

中島文明

ジェノダイブファーマ株式会社

かつて頻回輸血患者の血清が他人の白血球や血小板を凝集する事実から白血球アロ抗原としてHLAの探究が始まった。移植や輸血に重要なバイオマーカーとしての認識が高まり、抗原と抗体の反応パターンを分析して、その積み重ねでHLA抗原系を確立してきた。PCR法の普及で遺伝子解析が身近になり、HLAが膨大な多型で構成されることも明らかになってきた。同時に、数々の研究や調査から、免疫の起点となる非常に重要な因子として同種免疫、自己免疫疾患、薬剤応答性、人類の分布やルーツの解明、或いは、がん免疫療法や再生医療に欠かせない分野となった。

その時代時代における検査方法も問題点を克服しながら

現在に至っている。HLAタイピング技術では、HLAアレル登録数の増加がambiguityの爆発的増大を生じ、これとの闘いを制しながら進歩してきた。また、移植や輸血などHLA抗体が関与する分野では、特異性同定技術が抗原型からアレルレベルへ進歩したことが、エピトープ推定と確実なDSA判定を実現した。

HLA検査はどの医療分野においても「免疫」のコントロールを目的とする。これまではHLAの主要領域に着目してきたが、近年ではnon-classical HLAやMIC、KIRなどの周辺領域、レパトア解析などHLAを出発点として様々な方面に視野を広げつつある。講演では、検査法の変遷を改めてふり返り、今後の方向性を展望する。

教育講演 1

腫瘍免疫とHLA ～免疫病理学の観点から～

鳥越俊彦

札幌医科大学医学部 病理学第一講座

腫瘍に浸潤しているT細胞がどのような抗原を認識しているかを知ることは、腫瘍免疫学における中心的な課題である。我々は、HLAに結合するpeptideを網羅的に解析する技術(HLA Ligandome Analysis)を確立し、HLA class Iおよびclass IIに提示されているNatural Antigenic Peptides (NAPs)のアミノ酸配列と、その複合体(pHLA)を認識するT細胞受容体の遺伝子配列を同定してきた。これによって明らかとなったことは、がん細胞が発現する抗原ペプチドは実に多種多様

であり、特に non-coding RNA 由来 peptide や spliced peptide は遺伝子変異に依存しない新たな Neo-antigen として注目される。一方で、がん細胞は免疫から逃避する機序も獲得しており、Antigen Processing Machinery (APM) 遺伝子の変異と非古典的 MHC 分子の発現は、その代表的メカニズムである。

本講演では、これら Anti-tumor Immunity と Pro-tumor Immunity のしくみと、そのせめぎ合いがもたらすがん組織の病理学的変化(がん免疫編集)について解説する。

教育講演 2

薬剤副作用とHLA ～重症薬疹を回避するための薬理遺伝学HLA検査～

薊田泰誠

理化学研究所生命医科学研究センター

薬疹、薬物性肝障害および無顆粒球症などのアレルギー性副作用の発現リスクとHLAアレルとの関連性は、かねてより知られており、最初の報告例は1996年の抗甲状腺薬メチマゾールによる無顆粒球症と関連するHLA-DRB1*08:03:02である。HLAアレルと副作用との関連におけるオッズ比は約5から数千に達し、発現リスクに対して極めて大きな影響を与えることが示されている。すなわち、薬物治療の開始前にHLA検査を行うことで副作用を回避することが可能であるが、検査の臨床実装を実現するためには、その臨床的有用性を実証する必要がある。演者の研究グループは、抗てんかん薬カルバマゼピンによる薬疹と関連するHLA-A*31:01検査に

ついて、多施設共同前向き単群試験GENCATを実施した。カルバマゼピン治療が必要な患者にHLA検査を受けていただき、HLA-A*31:01陽性の場合にはバルプロ酸などの代替薬を投与する医療介入を行うことにより、カルバマゼピンによる薬疹の発症率を60%減少させることができた。HLA-A*31:01以外にも、海外の前向き臨床研究でB*57:01(アバカビル)、B*15:02(カルバマゼピン)、B*58:01(アロプリノール)、B*13:01(ダブソン)検査によって、それぞれの原因薬による薬疹発症率を低減できることが示されており、一日も早く、これらのHLA検査の臨床実装が待たれる。

シンポジウム「移植バンク事業とHLA」

1. 日本骨髄バンク

小川みどり

公益財団法人 日本骨髄バンク

日本骨髄バンクでは、非血縁者間骨髄移植ならびに末梢血幹細胞移植に関するあっせん事業を行っており（※1）、国内における造血幹細胞移植のおよそ3分の1を担っている。非血縁骨髄移植における100日生存率では血縁者間と同等の成績となっており（※2）、年間約2000人の患者がバンクドナーからの移植を希望し患者登録する。しかし、移植に至るのは半数程度である。これまで、クラスIIの重要性、C座の重要性、ハイリスク不適合の組合せ等が研究により明らかになる都度、コーディネートルにも反映し、移植成績向上につながるよう対応してきた。最近では、HLA-DPBI,DQB1の適合度が移植成績に大きな影響を及ぼすという解析結果に基づき、2020年3月NGS-SBT法HLA検査を導入した。しかしドナーのNGS法タイピングは必須ではなくオプション（患者負担）であることもあり、NGS実施は提供ドナーの39%（2023.3月末）に留まっている。引き続き、ド

ナーのNGS法検査でHLAデータを確認することの意義を移植医師に対して周知を行っていく。9割の患者に抗原レベルでフルマッチドナーが見つかるが、8/8アレルマッチドナーから移植できる患者割合は大きく下がる。どのミスマッチドナーを選択すべきか、また、臍帯血を含めどのソースからの移植が適しているか等、主治医が相談できる窓口を2014年に開設し、以来、月1～2例の相談が寄せられている。今後、患者がより適切な時期により適切なドナーから移植を受けられるよう、大幅な変更も視野に入れ、患者救命という使命を果たしていきたい。

※1 2014年4月「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」施行に伴い、あっせん事業者として厚生労働省により許可された。

※2 非血縁者間骨髄移植は、日本造血細胞移植データセンター／日本造血・免疫細胞療法学会発行「日本における造血細胞移植 2022年度全国調査報告書」より

2. 臍帯血バンク

峯元睦子

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

現在、公的臍帯血バンクは全国に6か所あり、2014年に施行された「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」に基づき厚生労働大臣の許可を受けた臍帯血供給事業者として事業を実施している。全バンクから供給された臍帯血で実施される移植数は年間1300件ほどで、国内では血縁者間及び非血縁者間同種造血幹細胞移植の中で最も多く、世界全体の年間臍帯血移植数の約2分の1を占めている。日本における臍帯血移植のHLA適合度は、HLA-A, B, DR6抗原のうち2抗原不一致までが許容とされている。

2022年7月に一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会により作成された「造血細胞移植ガイドライン 臍帯血移植」のUCBユニットの選択の項目には、悪性疾患

ではTNC/CD34陽性細胞数が十分あるユニットをHLA一致度よりも優先して選択することを推奨するとされているが、それには臍帯血と移植を受ける患者のHLAタイピングが正確になされていることが前提となる。

今回は公的臍帯血バンクの現状及び事業の紹介に加え、バンクでのHLA検査についても紹介する。臍帯血は、公的臍帯血バンクと提携した産科病院において臍帯血提供の同意を得た妊婦から採取されるが、近年の出生数減少はバンクにとって大きな問題となっている。移植用臍帯血の保存数増加のため、演者が所属する関東甲信越さい帯血バンクにおいて実施している取組みについても、紹介する予定である。

3. 臓器移植ネットワーク

芦刈淳太郎

公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク

臓器移植は、親族から提供される生体臓器移植と、亡くなった方の善意による死体臓器移植に分けられる。死体臓器移植については、「臓器の移植に関する法律」に従い、厚生労働大臣の許可の下、日本臓器移植ネットワーク（以下 JOT）が橋渡し役を担い、臓器移植コーディネーターが約 30 名所属している。

心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、小腸の移植希望登録者は 16,098 人（2023 年 3 月末）であるが、移植を受けられる患者は年間 455 人（2022 年）と登録者の約 2% と少なく、待機期間は約 15 年（腎臓移植の場合）に及び、待機中死亡も多い。

救急医療機関において重症終末期患者の家族から臓器提供の説明希望があった場合、JOT に連絡が入る。JOT から派遣したコーディネーターは患者家族に臓器提供の説明を行い、家族の総意を確認し承諾を得る。脳

死下臓器提供の承諾が得られた場合は、2 回の脳死判定終了時刻で死亡が確認される。心停止後臓器提供は、腎臓等提供臓器が限られ、三徴候死により死亡が確認される。並行して臓器提供者及び登録者の血液型、身長、体重、HLA タイピング、リンパ球交叉試験、医学的緊急度などにより各臓器の移植候補者を選定し、移植意思を確認する。その後、救急医療機関にて臓器を摘出し移植施設で移植される。臓器提供は緊急性が高く、全国 14 カ所の医療機関で 24 時間の移植検査体制を取っている。

現状では、移植検査施設における熟練技師の退職や配置転換、働き方改革、採算の見直し、提供数増加に伴う検査数増加などにより移植検査は逼迫しており、持続可能な体制の維持が喫緊の課題である。改善策として、バーチャルクロスマッチ導入などの負担軽減や移植検査体制の再構築など抜本的改革が急がれる。

ワークショップ「ケーススタディ」

造血幹移植分野から	小山暁史	（東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科）
臓器移植分野から	石塚 敏	（東京女子医科大学 中央検査部）
輸血分野から	小林洋紀	（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

本ワークショップでは、造血幹・臓器・輸血の各分野においてご活躍の先生方から、検査現場で遭遇しうる、「取りこぼしてはいけない」あるいは「判断に悩む」症例を例に挙げ、選択肢形式で参加者みなさんと対応を考え、パネリストが解説するというケーススタディ方式で

進めます。各パネリストから提示される問題・質問に対し、ご参加の皆様は PC もしくはスマートフォンから、以下のサイトに当日アクセスいただき、ご回答を入力ください。皆様のご回答集計結果をリアルタイムで公表し、座長・パネリストとディスカッションします。

一般口演 1

Novel HLA allele associations with susceptibility, staging, symptomatic state, autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma events for primary biliary cholangitis in the Japanese population

Seik-Soon Khor¹⁾, Kazuko Ueno¹⁾, Nao Nishida^{1,2)}, Minae Kawashima³⁾, Yosuke Kawai¹⁾, Yoshihiro Aiba⁴⁾, Yuki Hitomi⁵⁾, Masao Nagasaki^{6,7)}, Minoru Nakamura^{4,8,9)}, Katsushi Tokunaga¹⁾

Genome Medical Science Project, NCGM¹⁾,
 The Research Center for Hepatitis and Immunology, Research Institute, NCGM²⁾,
 Japan Science and Technology Agency (JST)³⁾,
 Clinical Research Center, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center⁴⁾,
 Department of Human Genetics, Research Institute, NCGM⁵⁾,
 Human Biosciences Unit for the Top Global Course Center for the Promotion of Interdisciplinary
 Education and Research, Kyoto University⁶⁾,
 Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan⁷⁾,
 Department of Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences⁸⁾,
 Headquarters of PBC Research in NHO Study Group for Liver Disease in Japan (NHOSLJ), Clinical
 Research Center, NHO Nagasaki Medical Center⁹⁾

Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune disease with a clear predisposition for human leukocyte antigen (*HLA*)-*DR/DQ*-associated loss of immune tolerance for the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex. Three-field-resolution *HLA* imputation of 1,670 Japanese PBC patients and 2,328 healthy controls was conducted using Japanese population-specific *HLA* reference panels. Eighteen previously reported Japanese PBC-associated *HLA* alleles were confirmed and extended to 3-field-resolution, including *HLA-DRB1*08:03* to *HLA-DRB1*08:03:02*, *HLA-DQB1*03:01* to *HLA-DQB1*03:01:01*, *HLA-DQB1*04:01* to *HLA-DQB1*04:01:01* and *HLA-DQB1*06:04* to *HLA-DQB1*06:04:01*. In addition, additional significant novel *HLA* alleles were identified, including 3 novel susceptible *HLA-DQA1* alleles: *HLA-DQA1*03:03:01*,

*HLA-DQA1*04:01:01*, *HLA-DQA1*01:04:01* and 1 novel protective *HLA-DQA1* allele, *HLA-DQA1*05:05:01*. In addition, PBC patients carrying *HLA-DRB1*15:01:01* and *HLA-DQA1*03:03:01* would have a higher predisposition toward developing concomitant autoimmune hepatitis (AIH). Further, late-stage and symptomatic PBC shared the same susceptible *HLA* alleles of *HLA-A*26:01:01*, *HLA-DRB1*09:01:02* and *HLA-DQB1*03:03:02*. Lastly, *HLA-DPBI*05:01:01* was identified as a potential risk *HLA* allele for development of hepatocellular carcinoma (HCC) in PBC patients. In conclusion, we have extended the current knowledge of *HLA* allele associations to 3-field resolution and identified novel *HLA* allele associations with predisposition risk, staging, symptomatic state, and AIH and HCC events for Japanese PBC patients.

一般口演2

HLA 適合血小板献血者選択におけるローカス間共有 eplet の効果 (シミュレーション)

宮城 徹¹⁾, 小林洋紀¹⁾, 高橋大輔²⁾, 津野寛和¹⁾, 室井一男¹⁾日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター¹⁾, 日本赤十字社中央血液研究所²⁾

【目的】HLA 適合血小板は、HLA 抗体に起因する血小板輸血不応への対応に用いられ、患者の抗体に反応しないHLA型を有する献血者（適合献血者）から採血して製造する。本邦においては患者HLA型、抗体特異性および交差反応性（CREG）を考慮して適合献血者を選択しているが、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 eplet による選択が検討・導入されており、ローカス間で共有される eplet による効果等により CREG では選択されない献血者を選択できるとされている。本研究では日本人集団におけるローカス間共有 eplet の効果について評価した。

【方法】日本組織適合性学会ウェブサイトに記載のハプロタイプ（HLA-A,B,C）から仮想日本人集団を作成した（4987パターン、頻度の合計70.4%）。HLA-Aに患者と異なるアレルを有せず、HLA-Bに患者と異なる eplet（HLA Eplet Registry の抗体検証済 eplet）を有しない場合に適合献血者とみなした。

【結果・考察】ローカス間共有 eplet の効果によって適合献血者が2倍以上になる患者頻度は5.8%であった。適合献血者増加率は最大で332倍であった。一部の患者ではあるが、ローカス間共有 eplet を考慮することで適合献血者数の拡張効果が期待できる。

一般口演3

LABScreen における非特異的反応抑制試薬の基礎的検討

石塚 敏¹⁾, 小林悠梨¹⁾, 笹野まゆ¹⁾, 細羽恵美子¹⁾, 高柳嘉代¹⁾, 安尾美年子¹⁾,
三浦ひとみ¹⁾, 石田英樹²⁾東京女子医科大学中央検査部移植関連検査室¹⁾, 東京女子医科大学移植管理科²⁾

【はじめに】近年、臓器移植ではHLAの recombinant antigen を用いた抗HLA抗体検出法が広く使用されるようになってきた。しかし、FlowPRAやLABScreenに使用されているビーズには、ラテックスやポリスチレン系の素材が使用され、検体によっては非特異的反応を示すことが知られている。今回われわれは、このビーズに対して直接反応を示す抗体除去を目的とした前処理試薬 Adsorb Out と新たに開発された抗HLA抗体以外の非特異的反応を抑制する PreSorb 磁石抗体前処理試薬について基礎的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】対象は、東京女子医科大学において臓器移植目的で抗HLA抗体検査を実施した検体のう

ちHLA Class I : 11検体、HLA Class II : 9検体である。方法は、LABScreen single antigen test を使用して Untreated, Adsorb Out, PreSorb の3法における患者血清の前処理方法について測定値の比較解析を行った。

【結果および考察】3法における Trimmed Mean 測定値を比較した結果、Untreated, Adsorb Out, PreSorb の順に測定値が低下傾向を示した。また、NCビーズにおいては Untreated と Adsorb Out よりも PreSorb は効果的に非特異的反応を抑制する検体も見られた。今後、バックグラウンドの高い検体や非特異的反応を生じる検体には有効な前処理法になるかもしれない。

国際HLAワークショップの概要

第19回国際HLA・免疫遺伝学ワークショップへの招待徳永勝士¹⁾, 椎名 隆²⁾国立国際医療研究センター研究所¹⁾, 東海大学医学部医学科²⁾

国際HLA・免疫遺伝学ワークショップ (IHIWS) は、世界のHLA・免疫遺伝学専門家が基礎から臨床まで、さまざまなプロジェクトを組んで継続的に解析し、その成果を4, 5年毎に合宿形式で議論するユニークな国際活動である。第19回ワークショップ (19th IHIWS) は2026年5月19日から24日まで、沼津市 (会場: Plaza Verde) で開催されることとなった。なお、一日空けて同月26日から28日までアジア・パシフィック組織適合性・免疫遺伝学連合会議 (APHIA2026) も同じ会場で行われる。これまでのIHIWSの歴史を振り返ると、日本は1991年の第11回国際組織適合性ワークショップ

(横浜市) 以来35年ぶりの主催国となる。まず、19th IHIWSのテーマを「Diversity and Integration」とした。続いて、今回のCo-Chairsである徳永と椎名のIHIWSとの関わりについて述べた後、国際アドバイザー委員会、国内組織委員会を紹介する。これまで活動してきたプロジェクトは原則として継続するとともに、我々は新しいプロジェクトを提案している。11th IHIWSは徳永の研究者としての個人史の中で極めて貴重な経験であった。19th IHIWSへの多くの方々の積極的な参加を期待している。