

抄録集

第8回 関東HLA研究会記録

会 期：2025年5月17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：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

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 HLA-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、本病リスクアレルは 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。

特別講演

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

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く。

一方で、これらの薬剤の適応・使用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。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

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³¹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。特に新規に産生される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）産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。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

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。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

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／週の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、新たな抗体産生を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？」

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ったため，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。

ワークショップ「こんな時どうする？」

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。

一般演題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, 蒔田泰誠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連する *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。

一般演題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。

一般演題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 聡¹, 三輪哲義^{1,2}¹ 東京北医療センター血液内科, ² 国際骨髓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。

一般演題 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。

一般演題 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, 稲井 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。

一般演題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。