



すぐに役立つHLA Vol.1 HLA入門

第1部 HLAとは 配布資料

株式会社ベリタス
2022/04/27

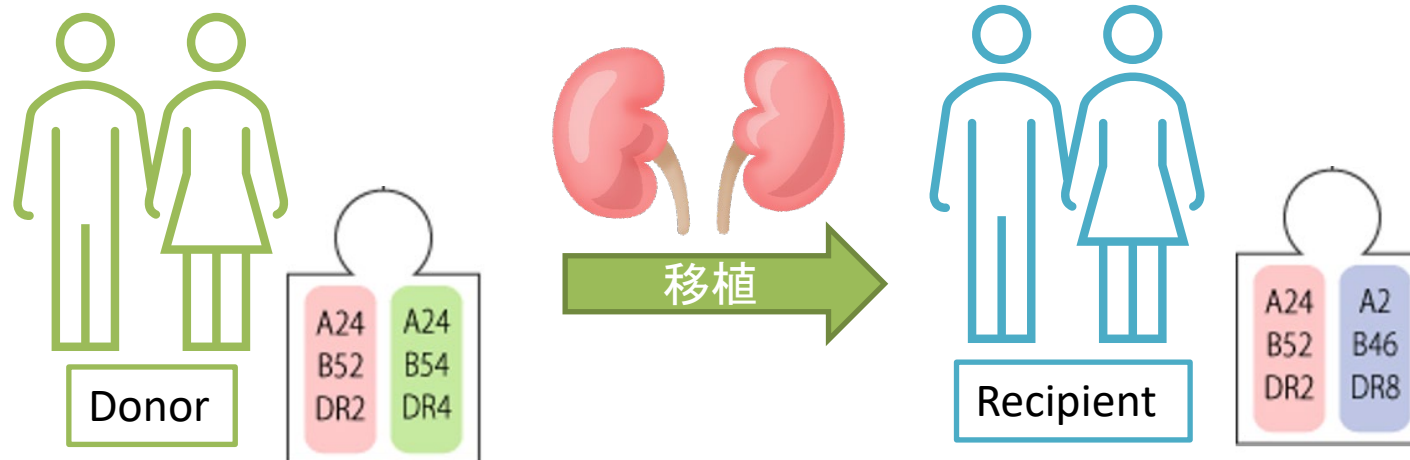
HLAとは

Human Leukocyte Antigenとは



移植医療

臓器移植の場合



拒絶反応を起こさないために・・・

移植前の検査

- DonorとRecipientのHLA抗原検査
- RecipientがDonorのHLA抗原に対する抗体の有無を確認(抗HLA抗体検査)

移植後の検査

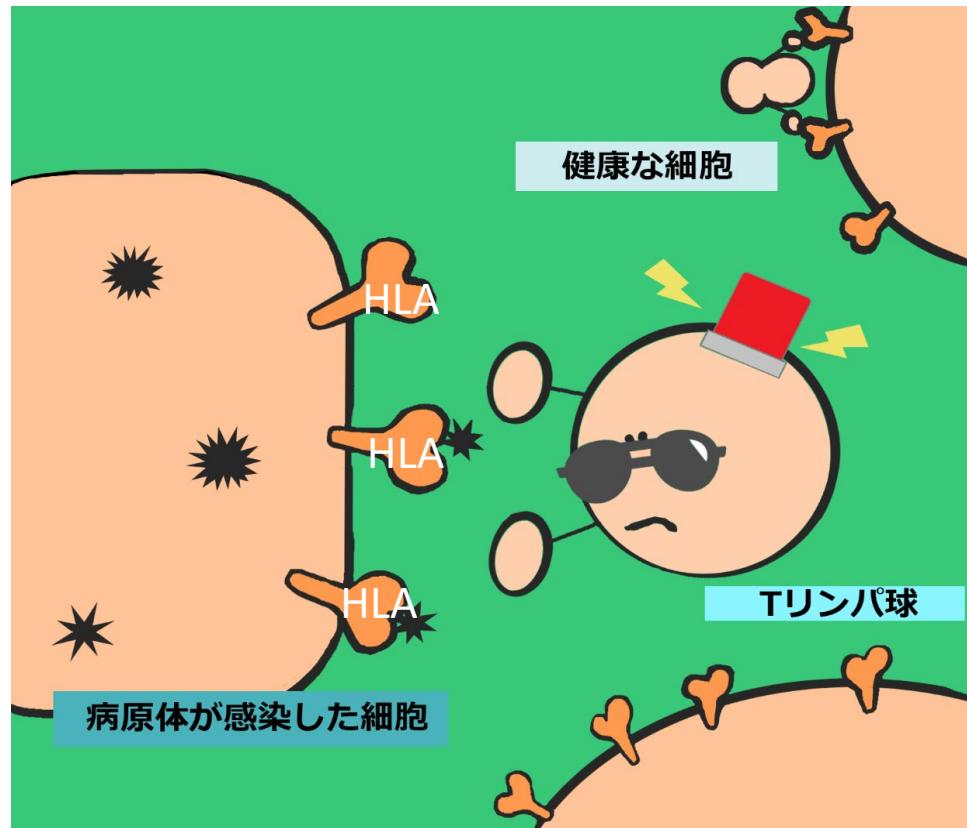
- RecipientがDonorのHLA抗原に対する抗体を産生していないことを定期的に確認(抗HLA抗体検査)

Donorが持つA24,B54,DR4はRecipientの体内には存在しない

- A24,B54,DR4はRecipientの体内では異物
- RecipientのHLAにより細胞外に提示される
- 免疫応答開始 → 拒絶反応

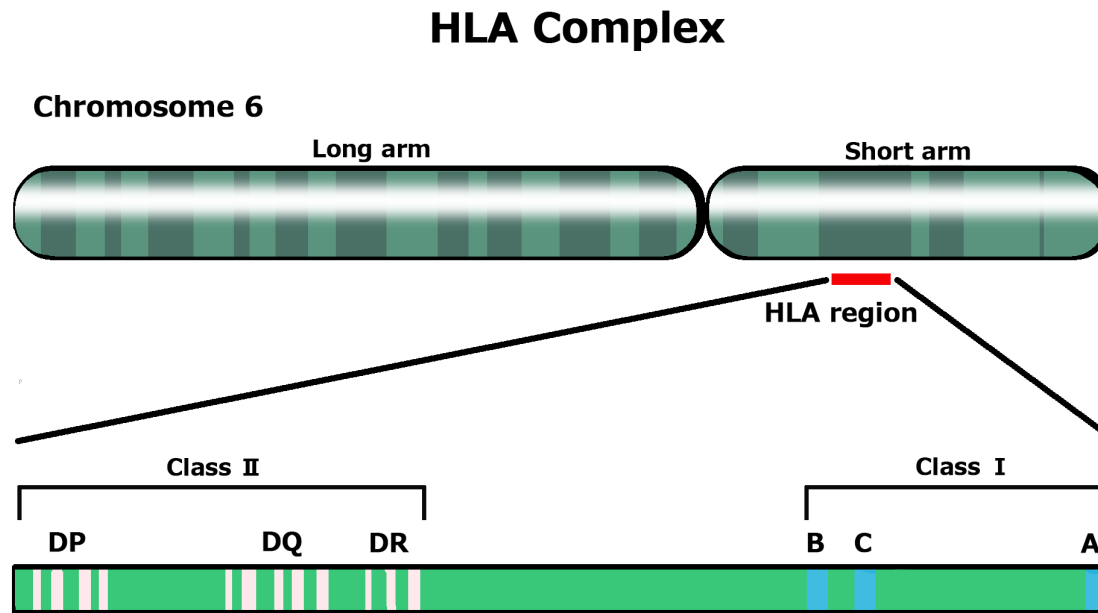
HLAの役割

- 様々な細胞の表面に発現している抗原
- 病原体に感染したり、移植等により外来抗原が入ってきた際に細胞外に外来抗原を提示

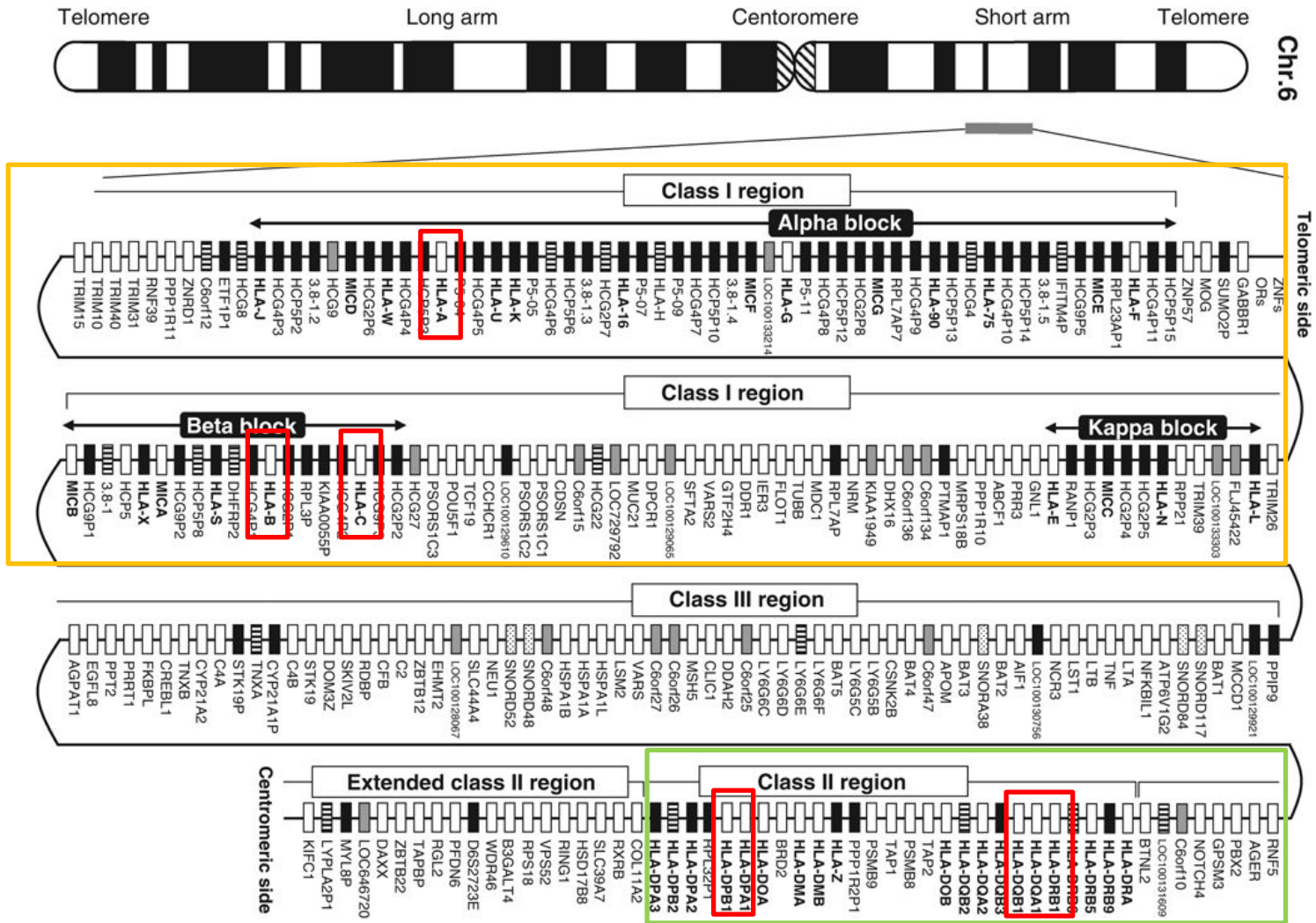


HLA (Human Leukocyte Antigen)

- ヒト白血球抗原として1952年頃に発見
- 第6染色体の短腕部に存在
- A, B, C, DR, DQ, DPなど多くの抗原で構成

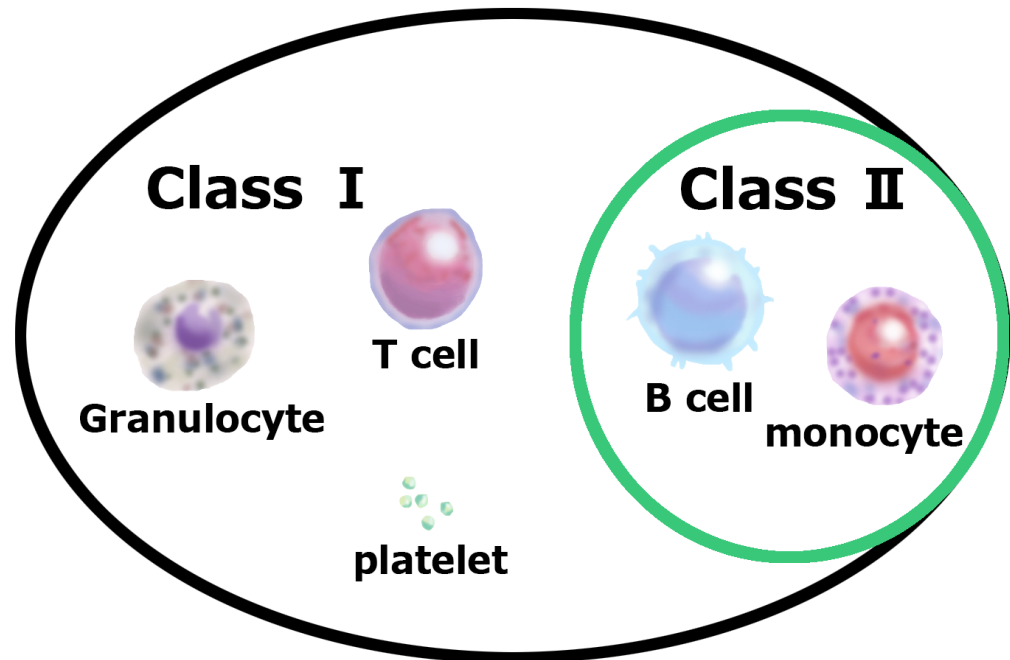


HLAの遺伝子配置図



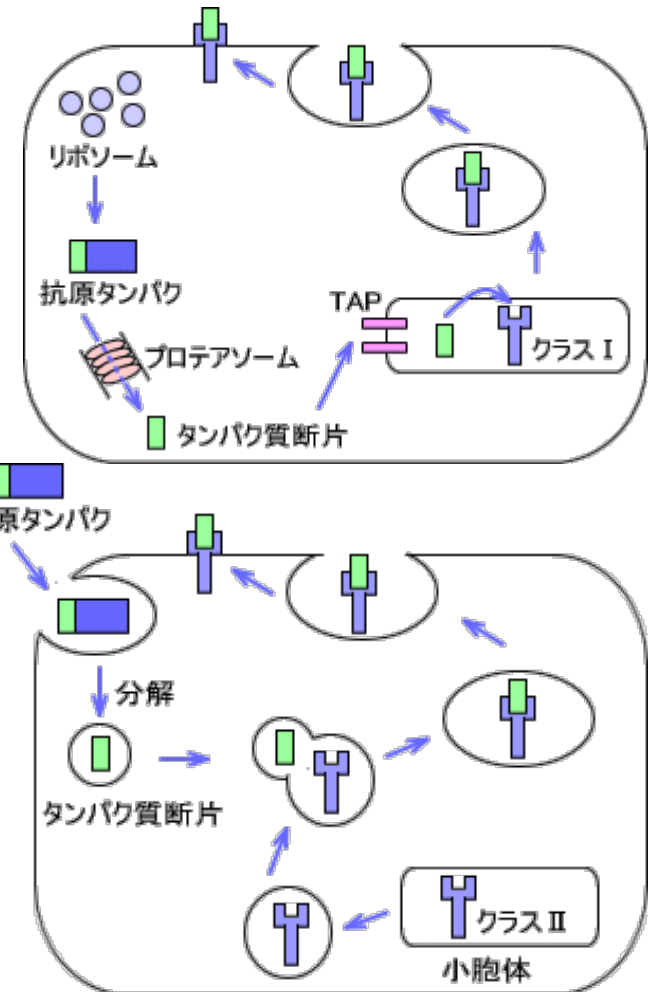
Class IとClass IIの発現細胞

- Class I : A, B, C
 - 多くの有核細胞(血小板等)に発現
- Class II : DR, DQ, DP
 - 抗原提示細胞に発現



Class I と Class II の役割

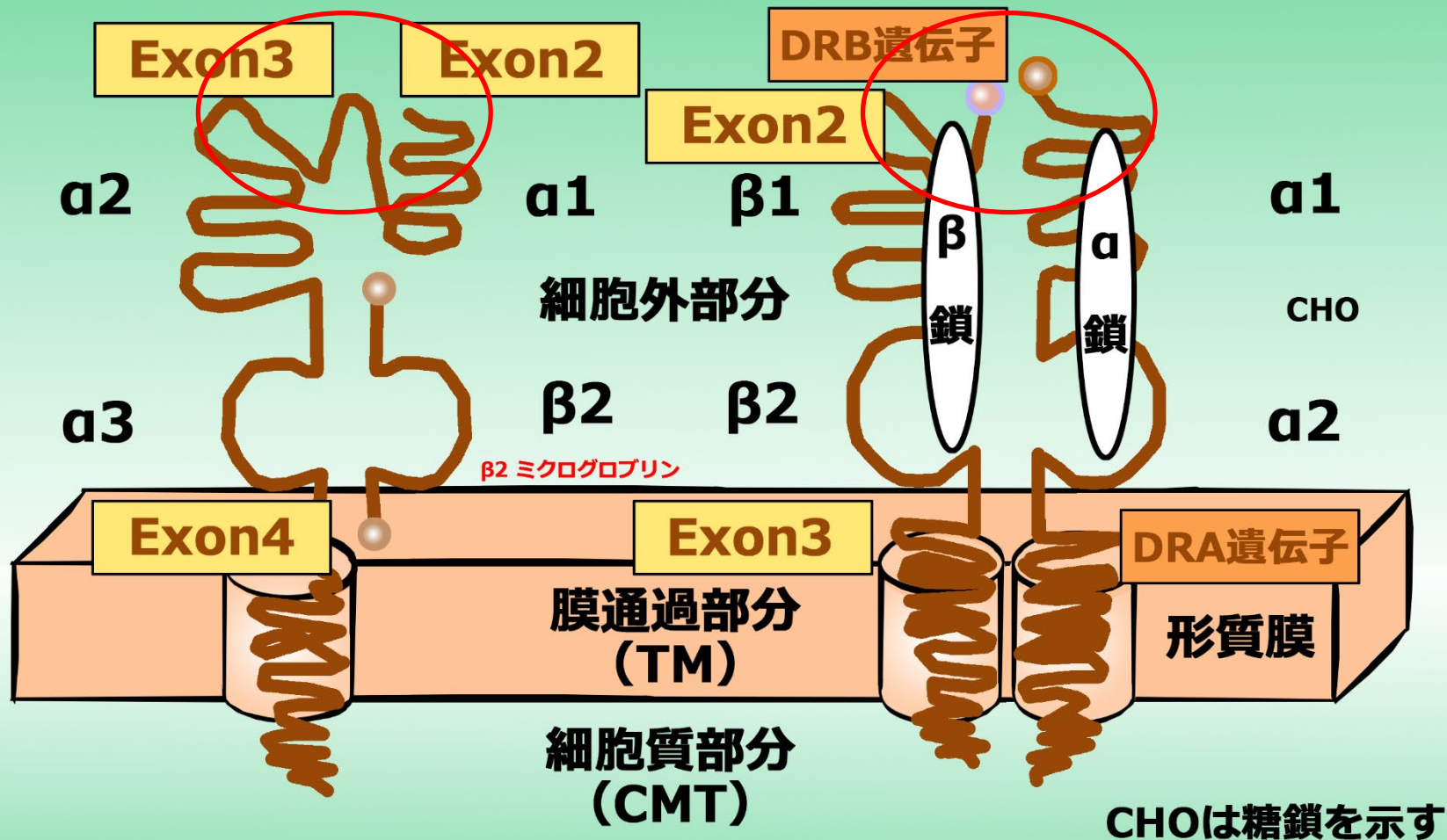
- HLA Class I : A, B, C
 - 細胞内で合成されたタンパク質の一部(ペプチド)を抗原提示
 - 合成されたタンパク質はプロテアソームによって分解
 - キラーT細胞により認識
- HLA Class II : DR, DP, DQ
 - 細胞外から入ってきたタンパク質(ペプチド)を抗原提示
 - マクロファージのような異物を貪食する細胞が関与
 - 取り込まれた外来性タンパク質はリソソームによって分解
 - ヘルパーT細胞により認識



Class I と Class II の分子構造

MHC Class I (HLA-A,B,C)

MHC Class II (HLA-DR,DQ,DP)



Class IとClass IIのまとめ

	Class I	Class II
種類(ローカス)	A、B、C	DP、DQ、DR
構造	α 鎖 + $\beta 2m$	α 鎖 + β 鎖
多型	α 鎖	β 鎖 \gg α 鎖
発現細胞	ほぼ全ての有核細胞	抗原提示細胞
抗原提示	内因性ペプチド	外来性ペプチド
認識するT細胞	CD8陽性T細胞	CD4陽性T細胞
生物学的意義	非自己細胞の排除 ・ ウイルス感染細胞 ・ 悪性腫瘍細胞など	非自己抗原の排除 ・ 微生物やウイルス等の 外来抗原など

HLA抗原の種類(WHOの定義)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B49(21)	Cw1	Dw1	DR1	DPw1
A2	B7	B50(21)	Cw2	Dw2	DR103	DPw2
A203	B703	B51(5)	Cw3	Dw3	DR2	DPw3
A210	B8	B5102	Cw4	Dw4	DR3	DPw4
A3	B12	B5103	Cw5	Dw5	DR4	DPw5
A9	B13	B52(5)	Cw6	Dw6	DR5	DPw6
A10	B14	B53	Cw7	Dw7	DR6	
A11	B15	B54(22)	Cw8	Dw8	DR7	
A19	B16	B55(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	
A23(9)	B17	B56(22)	Cw10(w3)	Dw10	DR9	
A24(9)	B18	B57(17)		Dw11(w7)	DR10	
A2403	B21	B58(17)		Dw12	DR11(5)	
A25(10)	B22	B59		Dw13	DR12(5)	
A26(10)	B27	B60(40)		Dw14	DR13(6)	
A28	B2708	B61(40)		Dw15	DR14(6)	
A29(19)	B35	B62(15)		Dw16	DR1403	
A30(19)	B37	B63(15)		Dw17(w7)	DR1404	
A31(19)	B38(16)	B64(14)		Dw18(w6)	DR15(2)	
A32(19)	B39(16)	B65(14)		Dw19(w6)	DR16(2)	
A33(19)	B3901	B67		Dw20	DR17(3)	
A34(10)	B3902	B70		Dw21	DR18(3)	
A36	B40	B71(70)		Dw22		
A43	B4005	B72(70)		Dw23	DR51	
A66(10)	B41	B73		Dw24	DR52	
A68(28)	B42	B75(15)		Dw25	DR53	
A69(28)	B44(12)	B76(15)		Dw26		
A74(19)	B45(12)	B77(15)				
A80	B46	B78				
	B47	B81				
	B48	B82				
		Bw4				
		Bw6				

ブロード抗原: スプリット抗原: アソシエート抗原

http://hla.alleles.org/antigens/recognised_serology.html 改変

HLAの抗原名(WHOの定義)

- 血清学の研究が行われていた時代に国際組織適合性ワークショップにて認定され、WHO命名委員会で命名された
- 特異性が決定された順に命名(付番)
 - 抗原名(番号)に意味はない
 - A3の次がA9となっているのは、Aローカスとして発見されたA4~A8は命名後の研究でBローカスであることが分かったため
- 抗原名に「w」がついているものについていないものがある
 - Cw: Cローカスは補体と区別するため
 - DPw: DPは細胞学的タイピングで発見された抗原であるため

HLA抗原名(日本組織適合性学会の定義)

HLA 推定アレル一覧表 (JSHI) 2022年度版

HLA-A				HLA-B				HLA-C				HLA-DRB1				HLA-DQB1			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
A*01:01	A*01:01:01	0.441%	A1	B*07:02	B*07:02:01	5.466%	B7	C*01:02	C*01:02:01	17.233%	Cw1	DRB1*01:01	DRB1*01:01:01	5.654%	DR1	DQB1*02:01	DQB1*02:01:01	0.13%	DQ2
A*02:01	A*02:01:01	11.219%	A2	B*07:05	B*07:05:01	0.017%	B7	C*01:03	C*01:03:01	0.342%	Cw1	DRB1*01:02	DRB1*01:02:01	0.004%	DR1	DQB1*02:02	DQB1*02:02:01	0.37%	DQ2
A*02:03	A*02:03:01	0.056%	A203	B*08:01	B*08:01:01	0.017%	B8	C*01:55		0.003%	Cw1	DRB1*01:03	DRB1*01:03:01	0.001%	DR103	DQB1*03:01	DQB1*03:01:01	11.43%	DQ7
A*02:05	A*02:05:01	0.003%	A2	B*13:01	B*13:01:01	1.182%	B13	C*02:02	C*02:02:02	0.037%	Cw2	DRB1*03:01	DRB1*03:01:01	0.136%	DR17	DQB1*03:02	DQB1*03:02:01	9.59%	DQ8
A*02:06	A*02:06:01	9.437%	A2	B*13:02	B*13:02:01	0.275%	B13	C*03:02	C*03:02:01	0.676%	Cw10	DRB1*04:01	DRB1*04:01:01	1.034%	DR4	DQB1*03:03	DQB1*03:03:02	15.54%	DQ9
A*02:07	A*02:07:01	3.243%	A2	B*14:01	B*14:01:01	0.013%	B64	C*03:03	C*03:03:01	13.780%	Cw9	DRB1*04:02	DRB1*04:02:01	0.001%	DR4	DQB1*04:01	DQB1*04:01:01	12.90%	DQ4
A*02:10		0.427%	A210	B*14:02	B*14:02:01	0.005%	B65	C*03:04	C*03:04:01	12.191%	Cw10	DRB1*04:03	DRB1*04:03:01	3.126%	DR4	DQB1*04:02	DQB1*04:02:01	4.21%	DQ4
A*02:11	A*02:11:01	0.001%	A2	B*15:01	B*15:01:01	7.923%	B62	C*03:04	C*03:04:04		Null	DRB1*04:04	DRB1*04:04:01	0.199%	DR4	DQB1*05:01	DQB1*05:01:01	6.58%	DQ5
A*02:15N		0.008%	Null	B*15:02	B*15:02:01	0.045%	B75	C*03:23N		0.020%	Null	DRB1*04:05	DRB1*04:05:01	13.406%	DR4	DQB1*05:02	DQB1*05:02:01	2.64%	DQ5
A*02:18		0.060%	A2	B*15:03	B*15:03:01	0.001%	B72	C*03:28		0.001%	Cw10	DRB1*04:06	DRB1*04:06:01	3.283%	DR4	DQB1*05:03	DQB1*05:03:01	3.94%	DQ5
A*02:28		0.002%	A2	B*15:05	B*15:05:01	0.002%	B62	C*03:29		0.002%	Cw3	DRB1*04:07	DRB1*04:07:01	0.506%	DR4	DQB1*06:01	DQB1*06:01:01	19.08%	DQ6
A*02:42	A*02:42:01	0.002%	A2	B*15:07	B*15:07:01	0.621%	B62	C*03:43	C*03:43:01	0.003%	Cw3	DRB1*04:08	DRB1*04:08:01	0.002%	DR4	DQB1*06:02	DQB1*06:02:01	7.15%	DQ6
A*02:53N		0.008%	Null	B*15:11	B*15:11:01	0.946%	B75	C*04:01	C*04:01:01	4.317%	Cw4	DRB1*04:09		0.002%	DR4	DQB1*06:03	DQB1*06:03:01	0.60%	DQ6
A*02:59		0.001%	A2	B*15:12	B*15:12:01	0.001%	B76	C*04:03	C*04:03:01	0.016%	Cw4	DRB1*04:10	DRB1*04:10:01	2.116%	DR4	DQB1*06:04	DQB1*06:04:01	5.18%	DQ6
A*02:72		0.001%	A2	B*15:13	B*15:13:01	0.002%	B77	C*05:01	C*05:01:01	0.410%	Cw5	DRB1*04:11	DRB1*04:11:01	0.001%	DR4	DQB1*06:09	DQB1*06:09:01	0.57%	DQ6
A*03:01	A*03:01:01	0.434%	A3	B*15:17	B*15:17:01	0.002%	B63	C*06:02	C*06:02:01	0.820%	Cw6	DRB1*07:01	DRB1*07:01:01	0.355%	DR7				
A*03:02	A*03:02:01	0.083%	A3	B*15:18	B*15:18:01	1.567%	B71	C*07:01	C*07:01:01	0.065%	Cw7	DRB1*08:01	DRB1*08:01:01	0.004%	DR8				
A*11:01	A*11:01:01	8.906%	A11	B*15:21	B*15:21:01	0.003%	B75	C*07:02	C*07:02:01	12.703%	Cw7	DRB1*08:02	DRB1*08:02:01	4.290%	DR8				
A*11:01	A*11:01:05		A11	B*15:25	B*15:25:01	0.008%	B62	C*07:02N	C*07:02:01:17N	0.001%	Null	DRB1*08:03	DRB1*08:03:02	7.925%	DR8				
A*11:02	A*11:02:01	0.163%	A11	B*15:26N		0.004%	Null	C*07:04	C*07:04:01	0.979%	Cw7	DRB1*08:09	DRB1*08:09:01	0.044%	DR8				
A*11:13		0.001%	A11	B*15:27	B*15:27:01	0.106%	B62	C*08:01	C*08:01:01	7.377%	Cw8	DRB1*08:23		0.003%	DR8				
A*23:01	A*23:01:01	0.004%	A23	B*15:28		0.028%	B62	C*08:02	C*08:02:01	0.018%	Cw8	DRB1*09:01	DRB1*09:01:02	14.600%	DR9				
A*24:02	A*24:02:01	36.268%	A24	B*15:35	B*15:35:01	0.005%	B62	C*08:03	C*08:03:01	1.450%	Cw8	DRB1*10:01	DRB1*10:01:01	0.478%	DR10				
A*24:03	A*24:03:01	0.001%	A2403	B*15:38	B*15:38:01	0.009%	B15	C*08:39		0.001%	Cw8	DRB1*11:01	DRB1*11:01:01	2.491%	DR11				
A*24:04		0.019%	A24	B*15:46		0.001%	B72	C*12:02	C*12:02:02	10.999%	Cw12	DRB1*11:04	DRB1*11:04:01	0.006%	DR11				
A*24:05	A*24:05:01	0.001%	A24	B*18:01	B*18:01:01	0.008%	B18	C*12:03	C*12:03:01	0.087%	Cw12	DRB1*11:06	DRB1*11:06:01	0.002%	DR11				
A*24:07	A*24:07:01	0.012%	A24	B*18:02	B*18:02:01	0.001%	B18	C*12:04	C*12:04:01	0.001%	Cw12	DRB1*11:08	DRB1*11:08:01	0.001%	DR11				
A*24:08		0.026%	A24	B*27:04	B*27:04:01	0.205%	B27	C*14:02	C*14:02:01	6.852%	Cw14	DRB1*11:19	DRB1*11:19:01	0.002%	DR11				
A*24:10	A*24:10:01	0.002%	A2403	B*27:05	B*27:05:02	0.066%	B27	C*14:03	C*14:03:01	6.494%	Cw14	DRB1*11:23	DRB1*11:23:01	0.001%	DR11				
A*24:20	A*24:20:01	0.768%	A24	B*27:06	B*27:06:01	0.002%	B27	C*15:02	C*15:02:01	3.062%	Cw15	DRB1*12:01	DRB1*12:01:01	3.678%	DR12				
A*24:25		0.007%	A24	B*27:11		0.001%	B27	C*15:05	C*15:05:01	0.016%	Cw15	DRB1*12:02	DRB1*12:02:01	1.692%	DR12				
A*24:28		0.001%	A24	B*35:01	B*35:01:01	8.378%	B35	C*15:10	C*15:10:02	0.005%	Cw15	DRB1*12:05		0.004%	DR12				
A*24:46		0.006%	A24	B*35:02	B*35:02:01	0.002%	B35	C*16:01	C*16:01:01	0.004%	Cw16	DRB1*13:01	DRB1*13:01:01	0.587%	DR13				
A*25:01	A*25:01:01	0.001%	A25	B*35:03	B*35:03:01	0.009%	B35	C*16:02	C*16:02:01	0.001%	Cw16	DRB1*13:02	DRB1*13:02:01	6.335%	DR13				
A*26:01	A*26:01:01	7.602%	A26	B*35:05	B*35:05:01	0.011%	B35	C*17:01	C*17:01:01	0.002%	Cw17								

N=1,483

日本組織適合性学会のホームページにHLA推定アレル一覧表が公開されている

<http://jshi.umin.ac.jp/standardization/file/JSHI-hyokiallele-2022list.pdf>

ブロード抗原とスプリット抗原

- B15抗原として発見されたが、その後の研究で3つに分類されることが分かった場合
 - B15: **ブロード抗原**
 - B62、B75、B71: **スプリット抗原**

表1 第一区域とHLA型の数字表記が異なるアリル (The HLA dictionary 2008 より作成, 文献2)

ブロード	アリル	スプリット
B15	B*15:01, B*15:07 B*15:11 B*15:18	B62 B75 B71
B40	B*40:01, B*40:07 B*40:02, B*40:03, B*40:06	B60 B61
Cw3	C*03:02 C*03:03	Cw10 Cw9
DQ3	DQB1*03:01 DQB1*03:02 DQB1*03:03	CQ7 DQ8 DQ9

日本人で高頻度に認められるアリルのうち、第1区域が血清型と異なるアリルを示しました。

アソシエート抗原

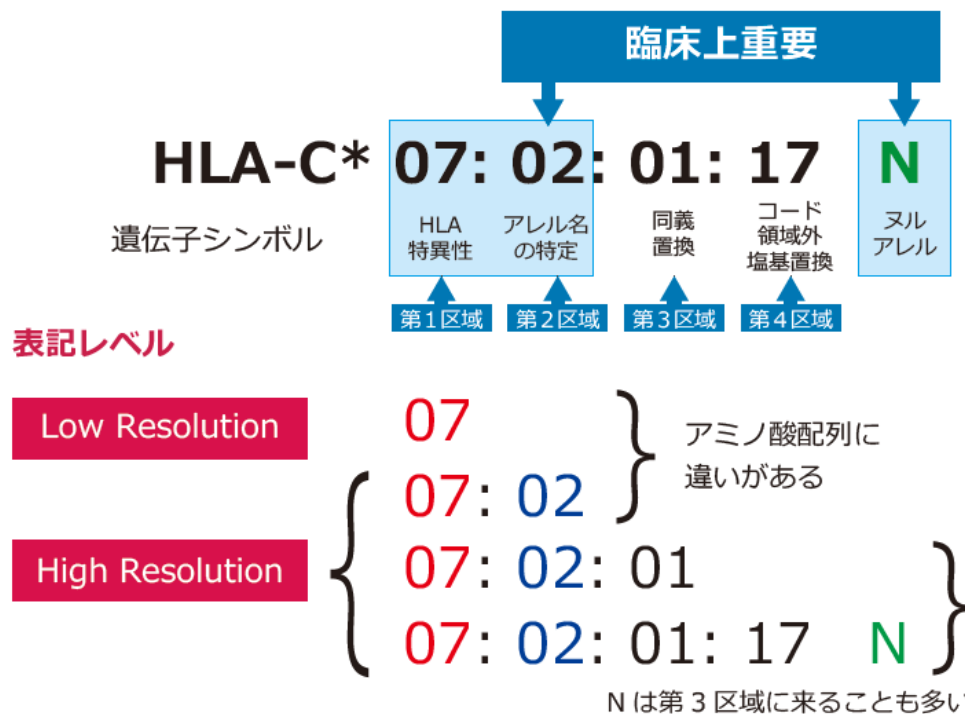
A2

- HLA-A抗原の中で、2番目に命名された抗原

A203

- アソシエート抗原
- HLA-A2に属する特異性を持つが、A2抗原と区別ができる抗血清が見つかり別の名前が命名された抗原

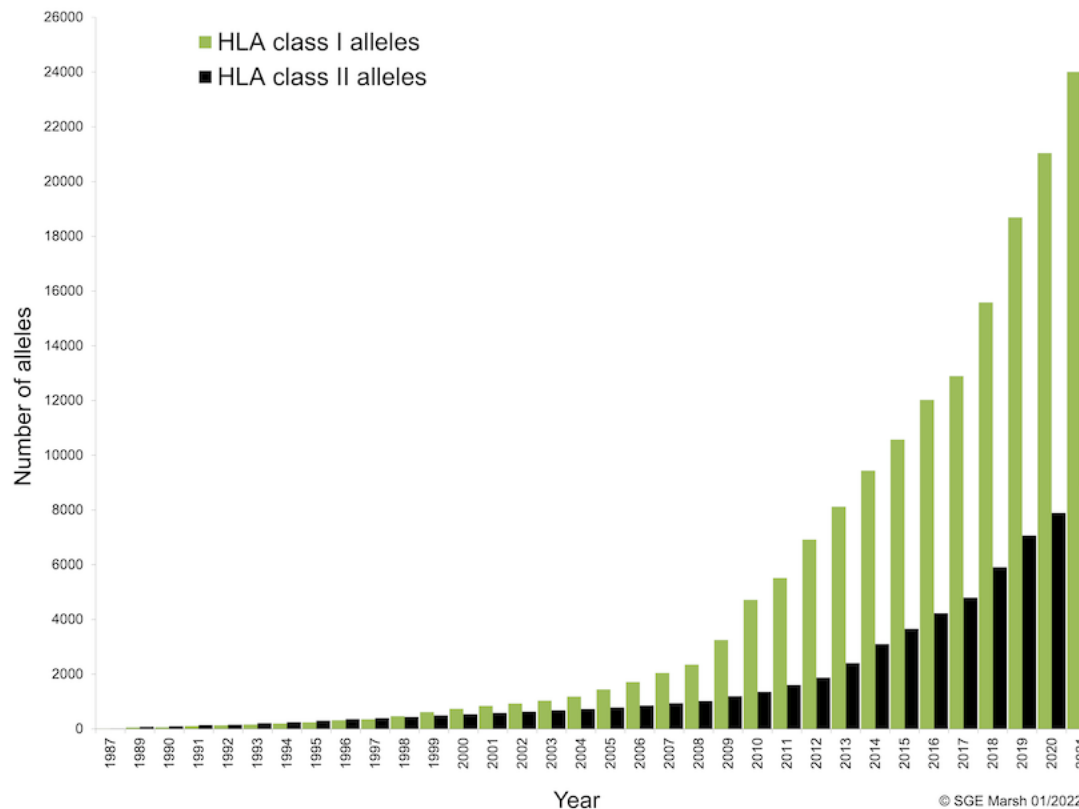
HLAの表記方法



区域	桁数	呼称	表記例
第1区域	2桁	抗原型、血清型、HLA型	Cw7
第2区域	4桁	アレル型、DNA型	HLA-C*07:02
第3区域	6桁	—	HLA-C*07:02:01
第4区域	8桁	—	HLA-C*07:02:01:17N

HLA遺伝子の多様性

- 他には類をみない多様性
- NGSの出現により増加のスピードは加速
- 膨大な種類のアレルより1つに決めるため高解像度の結果を得る必要がある



Locus	アレル数
A	7,354
B	8,756
C	7,307
DRB	3,902
DQB1	2,193
DPB1	1,909

IMGT/HLA 3.47.0, 2022 Jan

HLAアレルの人種間差

	Allele	Japanese	African American	European Caucasian
1	A*24:02	37.9	2.5	8.4
2	A*02:01	11.4	11.5	27.5
3	A*02:06	9.2	0.1	0.1
4	A*11:01	9.0	1.4	6.0
5	A*31:01	8.6	1.0	2.7

- 人種により遺伝子頻度は大きく異なる
- 膨大なアレルから頻度を参考に同定されている
 - 頻度のみを根拠にみなし判定をすることは誤判定につながるため注意が必要

HLAアレルの頻度

HLA 推定アレル一覧表 (JSHI) 2022年度版

HLA-A				HLA-B				HLA-C				HLA-DRB1				HLA-DQB1			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型	推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
A*01:01	A*01:01:01	0.441%	A1	B*07:02	B*07:02:01	5.466%	B7	C*01:02	C*01:02:01	17.233%	Cw1	DRB1*01:01	DRB1*01:01:01	5.654%	DR1	DQB1*02:01	DQB1*02:01:01	0.13%	DQ2
A*02:01	A*02:01:01	11.219%	A2	B*07:05	B*07:05:01	0.017%	B7	C*01:03	C*01:03:01	0.342%	Cw1	DRB1*01:02	DRB1*01:02:01	0.004%	DR1	DQB1*02:02	DQB1*02:02:01	0.37%	DQ2
A*02:03	A*02:03:01	0.056%	A203	B*08:01	B*08:01:01	0.017%	B8	C*01:55		0.003%	Cw1	DRB1*01:03	DRB1*01:03:01	0.001%	DR103	DQB1*03:01	DQB1*03:01:01	11.43%	DQ7
A*02:05	A*02:05:01	0.003%	A2	B*13:01	B*13:01:01	1.182%	B13	C*02:02	C*02:02:02	0.037%	Cw2	DRB1*03:01	DRB1*03:01:01	0.136%	DR17	DQB1*03:02	DQB1*03:02:01	9.59%	DQ8
A*02:06	A*02:06:01	9.437%	A2	B*13:02	B*13:02:01	0.275%	B13	C*03:02	C*03:02:01	0.676%	Cw10	DRB1*04:01	DRB1*04:01:01	1.034%	DR4	DQB1*03:03	DQB1*03:03:02	15.54%	DQ9
A*02:07	A*02:07:01	3.243%	A2	B*14:01	B*14:01:01	0.013%	B64	C*03:03	C*03:03:01	13.780%	Cw9	DRB1*04:02	DRB1*04:02:01	0.001%	DR4	DQB1*04:01	DQB1*04:01:01	12.90%	DQ4
A*02:10		0.427%	A210	B*14:02	B*14:02:01	0.005%	B65	C*03:04	C*03:04:01	12.191%	Cw10	DRB1*04:03	DRB1*04:03:01	3.126%	DR4	DQB1*04:02	DQB1*04:02:01	4.21%	DQ4
A*02:11	A*02:11:01	0.001%	A2	B*15:01	B*15:01:01	7.923%	B62	C*03:04	C*03:04:04	0.020%	Null	DRB1*04:04	DRB1*04:04:01	0.199%	DR4	DQB1*05:01	DQB1*05:01:01	6.58%	DQ5
A*02:15N		0.008%	Null	B*15:02	B*15:02:01	0.045%	B75	C*03:23N		0.001%	Null	DRB1*04:05	DRB1*04:05:01	13.406%	DR4	DQB1*05:02	DQB1*05:02:01	2.64%	DQ5
A*02:18		0.060%	A2	B*15:03	B*15:03:01	0.001%	B72	C*03:28		0.002%	Cw10	DRB1*04:06	DRB1*04:06:01	3.283%	DR4	DQB1*05:03	DQB1*05:03:01	3.94%	DQ5
A*02:28		0.002%	A2	B*15:05	B*15:05:01	0.002%	B62	C*03:29		0.002%	Cw3	DRB1*04:07	DRB1*04:07:01	0.506%	DR4	DQB1*06:01	DQB1*06:01:01	19.08%	DQ6
A*02:42	A*02:42:01	0.002%	A2	B*15:07	B*15:07:01	0.621%	B62	C*03:43	C*03:43:01	0.003%	Cw3	DRB1*04:08	DRB1*04:08:01	0.002%	DR4	DQB1*06:02	DQB1*06:02:01	7.15%	DQ6
A*02:53N		0.008%	Null	B*15:11	B*15:11:01	0.946%	B75	C*04:01	C*04:01:01	4.317%	Cw4	DRB1*04:09		0.002%	DR4	DQB1*06:03	DQB1*06:03:01	0.60%	DQ6
A*02:59		0.001%	A2	B*15:12	B*15:12:01	0.001%	B76	C*04:03	C*04:03:01	0.016%	Cw4	DRB1*04:10	DRB1*04:10:01	2.116%	DR4	DQB1*06:04	DQB1*06:04:01	5.18%	DQ6
A*02:72		0.001%	A2	B*15:13	B*15:13:01	0.002%	B77	C*05:01	C*05:01:01	0.410%	Cw5	DRB1*04:11	DRB1*04:11:01	0.001%	DR4	DQB1*06:09	DQB1*06:09:01	0.57%	DQ6
A*03:01	A*03:01:01	0.434%	A3	B*15:17	B*15:17:01	0.002%	B63	C*06:02	C*06:02:01	0.820%	Cw6	DRB1*07:01	DRB1*07:01:01	0.355%	DR7				
A*03:02	A*03:02:01	0.083%	A3	B*15:18	B*15:18:01	1.567%	B71	C*07:01	C*07:01:01	0.065%	Cw7	DRB1*08:01	DRB1*08:01:01	0.004%	DR8				
A*11:01	A*11:01:01	8.906%	A11	B*15:21	B*15:21:01	0.003%	B75	C*07:02	C*07:02:01	12.703%	Cw7	DRB1*08:02	DRB1*08:02:01	4.290%	DR8				
A*11:01	A*11:01:05		A11	B*15:25	B*15:25:01	0.008%	B62	C*07:02N	C*07:02:01:17N	0.001%	Null	DRB1*08:03	DRB1*08:03:02	7.925%	DR8				
A*11:02	A*11:02:01	0.163%	A11	B*15:26N		0.004%	Null	C*07:04	C*07:04:01	0.979%	Cw7	DRB1*08:09	DRB1*08:09:01	0.044%	DR8				
A*11:13		0.001%	A11	B*15:27	B*15:27:01	0.106%	B62	C*08:01	C*08:01:01	7.377%	Cw8	DRB1*08:23		0.003%	DR8				
A*23:01	A*23:01:01	0.004%	A23	B*15:28		0.028%	B62	C*08:02	C*08:02:01	0.018%	Cw8	DRB1*09:01	DRB1*09:01:02	14.600%	DR9				
A*24:02	A*24:02:01	36.268%	A24	B*15:35	B*15:35:01	0.005%	B62	C*08:03	C*08:03:01	1.450%	Cw8	DRB1*10:01	DRB1*10:01:01	0.478%	DR10				
A*24:03	A*24:03:01	0.001%	A2403	B*15:38	B*15:38:01	0.009%	B15	C*08:39		0.001%	Cw8	DRB1*11:01	DRB1*11:01:01	2.491%	DR11				
A*24:04		0.019%	A24	B*15:46		0.001%	B72	C*12:02	C*12:02:02	10.999%	Cw12	DRB1*11:04	DRB1*11:04:01	0.006%	DR11				
A*24:05	A*24:05:01	0.001%	A24	B*18:01	B*18:01:01	0.008%	B18	C*12:03	C*12:03:01	0.087%	Cw12	DRB1*11:06	DRB1*11:06:01	0.002%	DR11				
A*24:07	A*24:07:01	0.012%	A24	B*18:02	B*18:02:01	0.001%	B18	C*12:04	C*12:04:01	0.001%	Cw12	DRB1*11:08	DRB1*11:08:01	0.001%	DR11				
A*24:08		0.026%	A24	B*27:04	B*27:04:01	0.205%	B27	C*14:02	C*14:02:01	6.852%	Cw14	DRB1*11:19	DRB1*11:19:01	0.002%	DR11				
A*24:10	A*24:10:01	0.002%	A2403	B*27:05	B*27:05:02	0.066%	B27	C*14:03	C*14:03:01	6.494%	Cw14	DRB1*11:23	DRB1*11:23:01	0.001%	DR11				
A*24:20	A*24:20:01	0.768%	A24	B*27:06	B*27:06:01	0.002%	B27	C*15:02	C*15:02:01	3.062%	Cw15	DRB1*12:01	DRB1*12:01:01	3.678%	DR12				
A*24:25		0.007%	A24	B*27:11		0.001%	B27	C*15:05	C*15:05:01	0.016%	Cw15	DRB1*12:02	DRB1*12:02:01	1.692%	DR12				
A*24:28		0.001%	A24	B*35:01	B*35:01:01	8.378%	B35	C*15:10	C*15:10:02	0.005%	Cw15	DRB1*12:05		0.004%	DR12				
A*24:46		0.006%	A24	B*35:02	B*35:02:01	0.002%	B35	C*16:01	C*16:01:01	0.004%	Cw16								

N=1,483

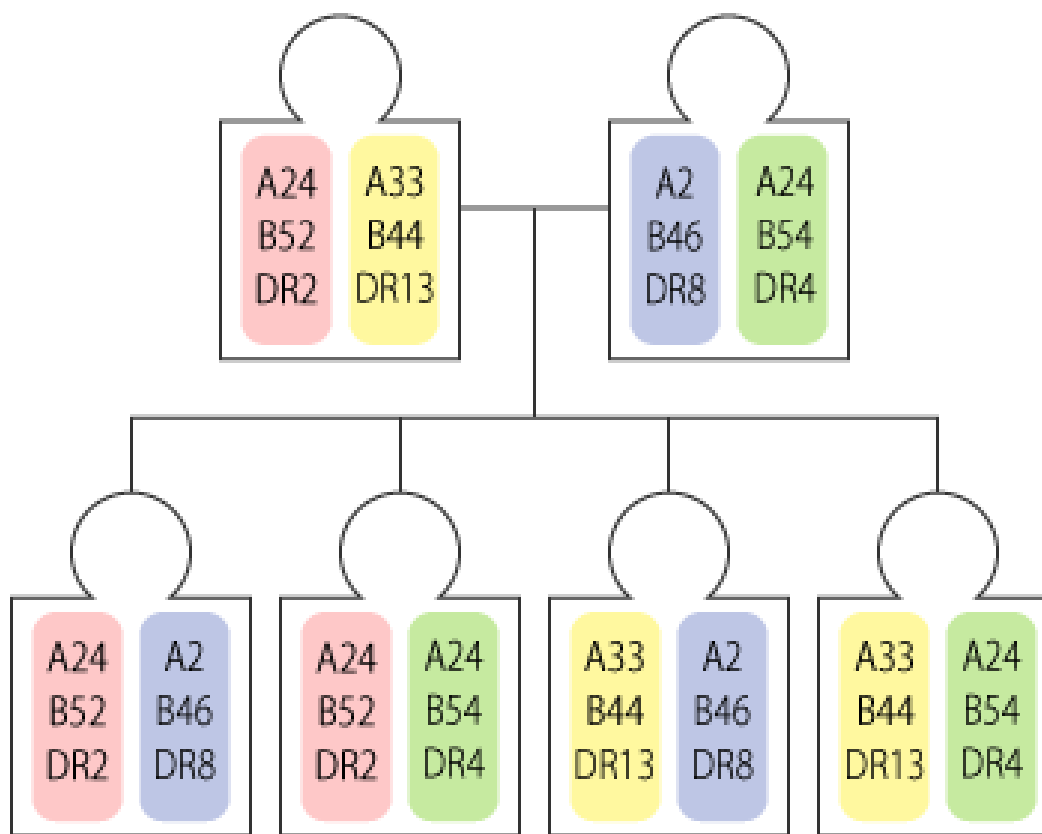
HLA-DQA1		
推定アレル	対象アレル	AF(%)
DQA1*01:01	DQA1*01:01:01	6.61%
DQA1*01:02	DQA1*01:02:01	13.41%
	DQA1*01:02:02	
DQA1*01:03	DQA1*01:03:01	19.17%
DQA1*01:04	DQA1*01:04:01	4.69%
DQA1*01:05	DQA1*01:05:01	0.55%
DQA1*02:01	DQA1*02:01:01	0.36%
DQA1*03:01	DQA1*03:01:01	11.07%
DQA1*03:02	DQA1*03:02:01	14.42%
DQA1*03:03	DQA1*03:03:01	16.50%
DQA1*04:01	DQA1*04:01:01	2.83%
DQA1*05:01	DQA1*05:01:01	0.07%
DQA1*05:03	DQA1*05:03:01	2.77%

日本組織適合性学会のホームページに日本人のHLA推定アレル一覧表が公開されている

<http://jshi.umin.ac.jp/standardization/file/JSHI-hyokiallele-2022list.pdf>

HLAの遺伝

- 両親より受け継いだHLAの組み合わせがハプロタイプ
- ハプロタイプは維持されたまま親から子に遺伝する



ハプロタイプの頻度

日本骨髄バンクドナー登録者のハプロタイプ頻度（造血幹細胞移植情報サービス 統計資料より改変）

順位	ハプロタイプ	頻度 (%)
1	A*24:02 - B*52:01 - C*12:02 - DRB1*15:02	8.167
2	A*33:03 - B*44:03 - C*14:03 - DRB1*13:02	4.513
3	A*24:02 - B*07:02 - C*07:02 - DRB1*01:01	3.599
4	A*24:02 - B*54:01 - C*01:02 - DRB1*04:05	2.518
5	A*02:07 - B*46:01 - C*01:02 - DRB1*08:03	1.739
6	A*11:01 - B*15:01 - C*04:01 - DRB1*04:06	1.351
7	A*24:02 - B*59:01 - C*01:02 - DRB1*04:05	1.221
8	A*11:01 - B*54:01 - C*01:02 - DRB1*04:05	0.913
9	A*26:01 - B*40:02 - C*03:04 - DRB1*09:01	0.835
10	A*24:02 - B*40:06 - C*08:01 - DRB1*09:01	0.719

アレルと同様に日本人に頻度が高いハプロタイプが存在する

ハプロタイプの確認方法(日本人の場合)

- HLA研究所様のホームページ

https://hla.or.jp/med/haplo_tools/

HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

- 造血幹細胞移植情報サービス

https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/m2_03_00_statistics.html

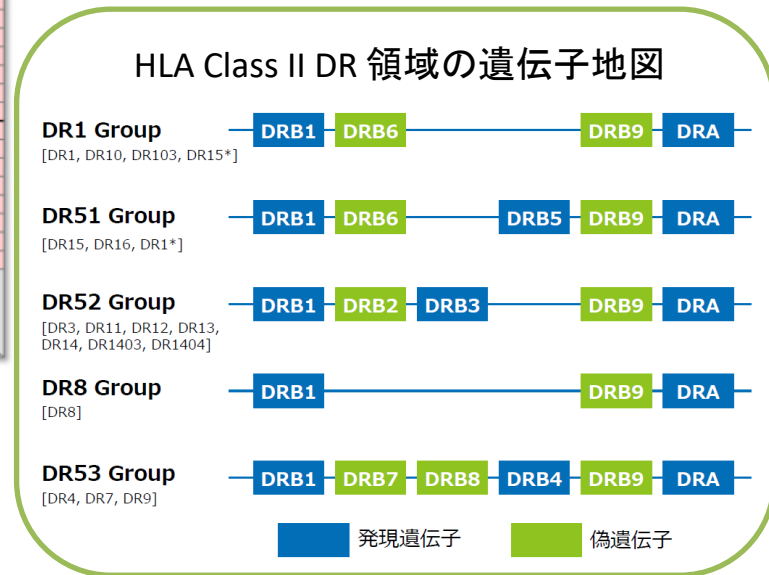
ドナー登録者のハプロタイプ頻度 (A-B-C-DRB1)

- 地域別一覧 (全国上位100タイプ) [Excel : 79KB] 

DR-DQの連鎖(日本人の場合)

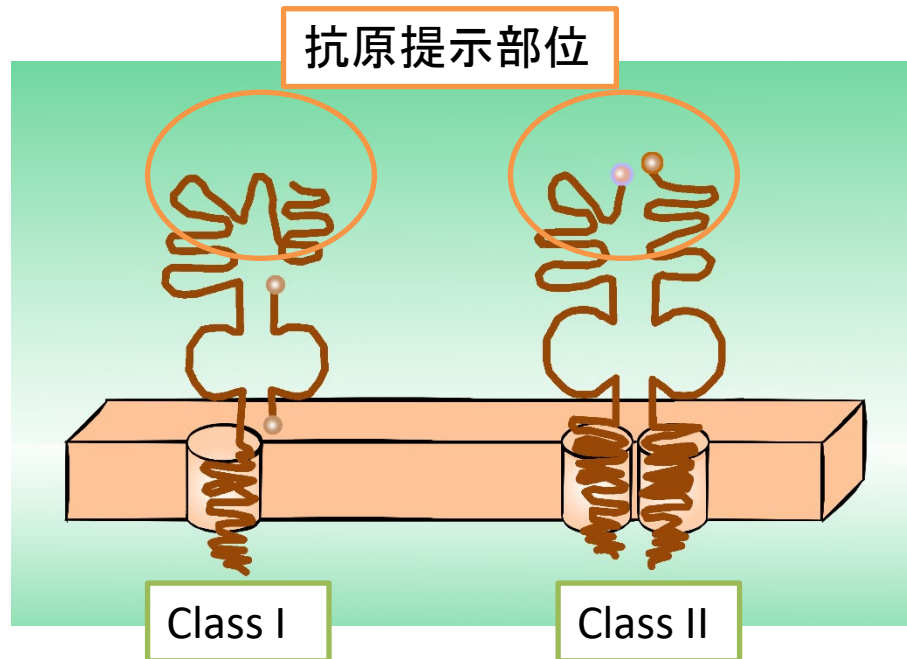
		DQB1												DRB1								
		DQB1*05:01	DQB1*05:02	DQB1*05:03	DQB1*06:01	DQB1*06:03	DQB1*06:02	DQB1*06:04	DQB1*06:09	DQB1*02:01	DQB1*02:02	DQB1*03:01	DQB1*03:02	DQB1*03:03	DQB1*04:01	DQB1*04:02						
DRB1	DQA1																					
	DRB345	DQA1*01:01	DQA1*01:02	DQA1*01:04	DQA1*01:03	DQA1*01:02	DQA1*05:01	DQA1*02:01	DQA1*02:01	DQA1*03:03	DQA1*05:03	DQA1*05:05	DQA1*05:06	DQA1*05:07	DQA1*05:08	DQA1*06:01	DQA1*03:01	DQA1*03:02	DQA1*03:03	DQA1*04:01		
DRB1*01:01	(Blank)	■																		■	DRB1*01:01	DRB1*10:01
DRB1*08:02	(Blank)	■																			DRB1*08:02	DRB1*08:02
DRB1*08:03	(Blank)																				DRB1*08:03	DRB1*08:03
DRB1*15:01	DRB5*01:01			■																	DRB1*15:01	DRB1*15:01
DRB1*15:02	DRB5*01:02			■																	DRB1*15:02	DRB1*15:02
DRB1*16:02	DRB5*02:02		■																		DRB1*16:02	DRB1*16:02
DRB1*13:01	DRB3*01:01																				DRB1*13:01	DRB1*13:01
DRB1*12:01																					DRB1*12:01	DRB1*12:01
DRB1*14:03																					DRB1*14:03	DRB1*14:03
DRB1*14:12																					DRB1*14:12	DRB1*14:12
DRB1*03:01	DRB3*02:02																				DRB1*03:01	DRB1*03:01
DRB1*11:01																					DRB1*11:01	DRB1*11:01
DRB1*13:07																					DRB1*13:07	DRB1*13:07
DRB1*14:06																					DRB1*14:06	DRB1*14:06
DRB1*14:54	DRB3*03:01																				DRB1*14:54	DRB1*14:54
DRB1*14:07																					DRB1*14:07	DRB1*14:07
DRB1*14:05																					DRB1*14:05	DRB1*14:05
DRB1*12:02	DRB4*01:02																				DRB1*12:02	DRB1*12:02
DRB1*13:02																					DRB1*13:02	DRB1*13:02
DRB1*04:01																					DRB1*04:01	DRB1*04:01
DRB1*04:05																					DRB1*04:05	DRB1*04:05
DRB1*04:10	DRB4*01:03																				DRB1*04:10	DRB1*04:10
DRB1*04:03																					DRB1*04:03	DRB1*04:03
DRB1*04:06																					DRB1*04:06	DRB1*04:06
DRB1*04:07																					DRB1*04:07	DRB1*04:07
DRB1*07:01																					DRB1*07:01	DRB1*07:01
DRB1*09:01																					DRB1*09:01	DRB1*09:01

(HLA検査に必要なHLAの基礎知識 中島様講演会資料)



まとめ

- HLAは異物(非自己)を抗原提示し排除する役割を持つ
- HLAが抗原提示することによりT細胞が活性化される
- アレルの違いにより提示できる抗原が異なる
- 人種間差がある



HLAと医療

移植以外の分野でのHLA



医療現場におけるHLAの重要性

- 移植医療
 - 臓器移植、造血幹細胞移植、血小板輸血
- 疾患感受性
 - 特定のHLAと疾患に関連がある
- 医薬品の副作用
 - 医薬品を服用した際の副作用の出現率と特定のHLAに関連がある
- がん免疫療法
 - 特定のHLAを持つ患者様対象にしたワクチン療法
- 再生医療
 - 一部のHLAを除去したiPS細胞の作製

疾患感受性

- HLAとの相関が明らかになっている疾患がある
- 発症のメカニズムは不明な疾患が多い

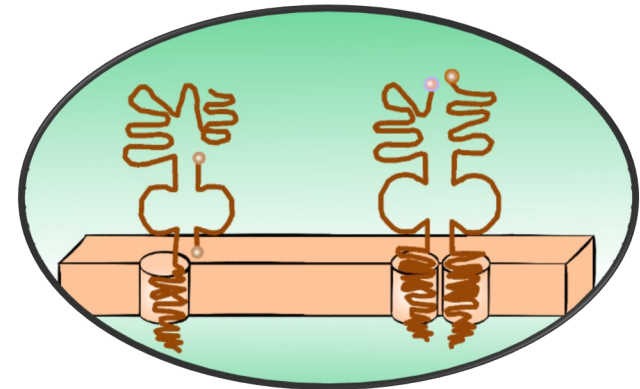
疾患名	相関するHLA	相対危険度 (RR)	HLAとの相関の分子機構	HLA以外の感受性遺伝子
ナルコレプシー	HLA-DQB1*06:02	1468.3	HLA型	
強直性脊椎炎	HLA-B27	1056.3	HLA型	
インスリン自己免疫症候群	HLA-DRB1*04:06	56.6	HLA型	
Vogt-小柳-原田氏病	HLA-DQB1*04:01	46.7	HLA型	
ベーチェット病	HLA-B51	9.3	混合型	TRIM10
関節リウマチ	HLA-DR4	3.4	混合型	NFKBIL1(IkBL)
若年性糖尿病	HLA-DR4,DQ4	3.3	混合型	
全身性エリテマトーデス	HLA-B39	6.3	混合型?	C2,C4,CFB
尋常性乾癬	HLA-C*06:02	24.1	非HLA型	SEEK1
重症筋無力症	HLA-DR9	16.4	不明	
潰瘍性大腸炎	HLA-B52	7.6	不明	

医薬品の副作用

- 特定のHLAを持つ場合に副作用の発症リスクが高くなる
- HLAの抗原提示部位に結合してしまう医薬品とHLAの組み合わせがある
- 投与前に患者のHLAを把握しておくことが重要

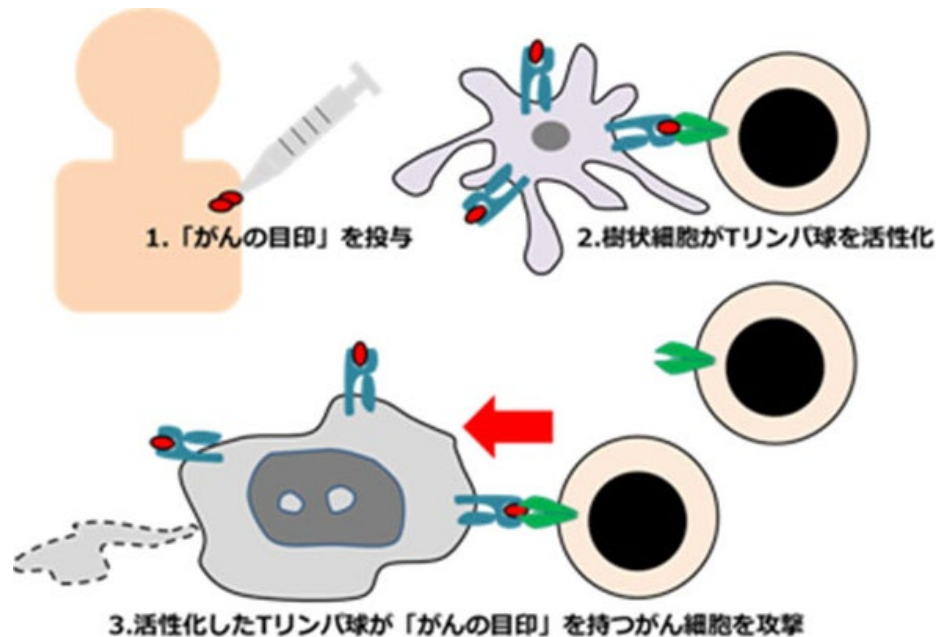
国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹ゲノム研究のこれまでの主な成果

HLA 型等	日本人健常人		SJS/TEN 患者		オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
	アレル頻度	保有頻度(感度)	アレル頻度	保有頻度(感度)		
カルバマゼピン (抗てんかん薬)						
B*15:11	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)		12.2 (4.6-32.1)	0.0001
A*31:01	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)		3.72 (1.56-8.88)	0.004
フェノバルビタール(抗てんかん薬)						
B*51:01	7.87%	6/8 (75.0%)	7/16 (43.8%)		16.71 (3.66-83.06)	0.0003
ゾニサミド(抗てんかん薬)						
A*02:07	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)		9.77 (3.07-31.1)	0.0008
アロプリノール (高尿酸血症薬)						
B*58:01	0.6%	10 /18 (55.6%)	10/36 (27.8%)		62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
フェニトイン (抗てんかん薬)						
CYP2C9*3	5.33%(保有者)	3/9 (33.3%)			8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬(眼障害を伴う症例)						
A*02:06	13.6% (保有者)	9/20 (45.0%)			5.18 (1.98 – 13.56)	0.0014
B*44:03	13.6% (保有者)	8/20 (40.0%)			4.22 (1.59 – 11.19)	0.0058
サルファ剤(抗菌薬)						
A11:01	16.9% (保有者)	6/8 (75.0%)			14.77 (2.97 – 73.4)	4.91x10 ⁻⁴



がん免疫療法

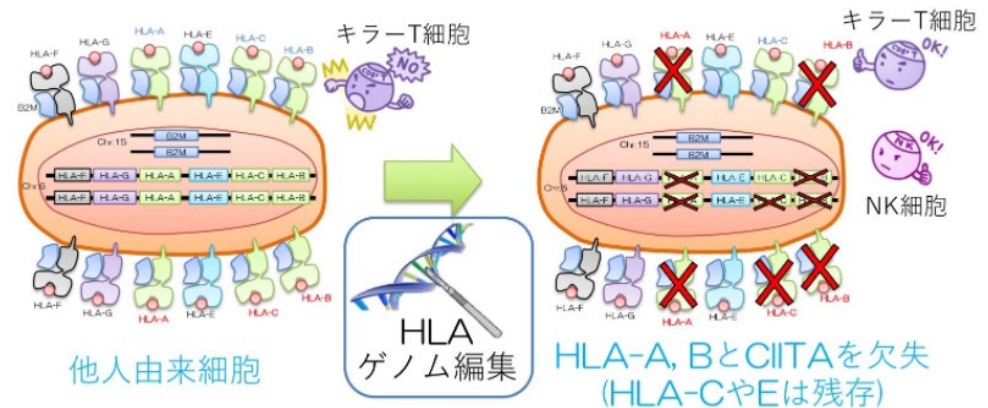
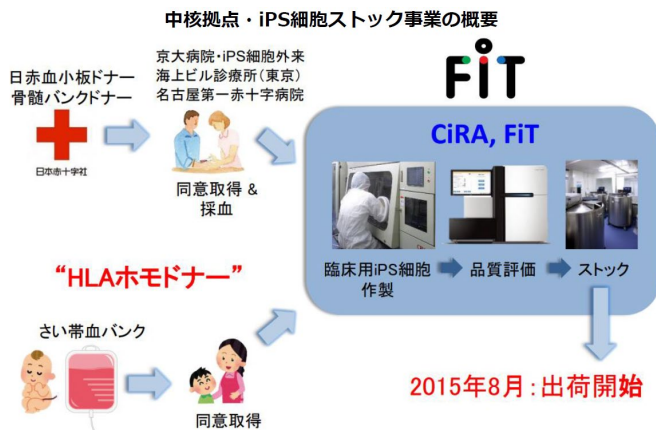
- がん細胞に発現する抗原(ペプチド)を投与
- HLAが投与したペプチドを抗原提示することでT細胞が活性化
- HLAによって提示できる抗原が異なるため、日本人頻度の高いアレル(A2,A24など)を対象に開発



出典: 日本がん免疫学会

<https://jaci.jp/patient/immune-cell/immune-cell-07/>

- HLAタイプがホモのドナーの検体をiPS細胞作製のために提供 (HLAホモバンク)
- HLA-C以外のHLAを除去したiPS細胞(免疫による拒絶を抑制した細胞)を作製
 - 10種類程度を作製することで9割以上の日本人に対応できると考えられている



ご清聴ありがとうございました。



ご質問はございますでしょうか。

