A Global Biotechnology Marketing Company

VERITAS

VERITAS SCIENCE LETTER

HLA & Transplantation Diagnostic Research

Vol.20
2026.09

第19回国際HLA・免疫遺伝学ワークショップ（19th IHIWS）特集号

19th IHIWSを終えて

19th IHIWS 共同議長：
国立健康危機管理研究機構・国立国際医療研究所・ゲノム医科学プロジェクト
徳永　勝士　先生

日本で35年ぶりに行われた19th IHIWS（19th International HLA & Immunogenetics Workshop、第19回国際HLA・免疫遺伝学ワークショップ）が5月24日に無事終了した。

私は引き続いて行われたAPHIA 2026（アジア・パシフィック組織適合性・免疫遺伝学連盟会議、19th IHIWSとの合同会議）にも参加したため、結果的に11日間を沼津で過ごすことになった。2022年9月に日本が次回IHIWSの開催国に選ばれて以来、日本組織適合性学会や関東HLA研究会、近畿地方会をはじめ、ASHI（米国組織適合性学会）、EFI（ヨーロッパ免疫遺伝学連合）、APHIAに参加してプロモーション活動や関連ベンダーへの寄付依頼などを続けてきた。

今回のワークショップでは、これまでの国際ワークショップの中でも最大数となる26のプロジェクトが実施された。内訳は、Immunogenetics部門12件、Antigenicity & Immunogenicity部門10件、Bioinformatics部門4件で多彩なプロジェクト活動が実施され、それらへの支援活動にも力を注いだ。また、これらの活動から産生される貴重なデータを、今後のワークショップ活動においても継承・発展させるため、日本の専門家たちの協力によりIHIWSデータベースの構築も行われた。

会議期間中には、ほとんどのプロジェクト会議室において、参加者の活発な発表と議論が見られた。地元のスイーツを並べたコーヒーブレイクも好評で、交流の場として大いに賑わった。夕食前の日本酒を楽しむ時間、そして夕食では地元の人気店によるフードワゴンも好評であった。

また、エクスカーションの日を設けて富士山周辺の名所のいくつかを訪れた。特に箱根神社の厳粛な空気は海外の参加者に深い感銘を与えていたようである。富士山を望む会議場を選び、地域の特徴を活かした会議環境づくりを心がけてきたことで、長年の友人からの「富士山が見えるところで会議をしてほしい」という要望にも応えることができたのではないかと思う。近年の国際情勢の不安定さにも関わらず、306名（うち日本から84名）もの参加者があったこと、多くの友人や参加者からとても高い評価をいただいたことを本当に嬉しく思う。コアメンバーおよび会議運営支援会社の方々の熱心なサポートと、組織委員会委員の温かい協力に深く感謝したい。

祭りが終わった後のような喪失感から、少しずつ日常に戻ってきた今日この頃である。



Fig. 1　学会場から見えた富士山（写真左）**とエクスカーションの様子**（写真中・右）

19th IHIWSに参加して ー造血幹細胞移植の観点からー

広島大学原爆放射線医科学研究所　血液・腫瘍内科研究分野
進藤　岳郎　先生

はじめに

ワークショップという言葉の本質を初めて意識したのは、劇作家 野田秀樹さんのコメントでした。野田さんが劇団夢の遊眠社を解散して英国に留学し、帰国した1993年のことです。「劇作家一人に依存するとよい芝居はできない、『ワークショップ』という形態でメンバー全員が長く試行錯誤を繰り返すことでよい舞台ができあがる」という内容でした。帰国後に野田さんが立ち上げたユニット『野田地図（NODA・MAP）』では公演ごとに異なるメンバーが集い、濃密な稽古で時間をかけて魅力的な舞台を作り続けています。この言葉は、優れた仕事を生み出す『場』について考えるきっかけを筆者に与えました。

その後アメリカでポスドクとして研究に携わった筆者は、双方向性ディスカッションの大切さを知りました。疑問点や壁にぶつかる度に研究室の内外を巻き込んで一緒に考えることで仕事が前に進む、そんな場面を多く経験しました。さらに日本の大学で臨床・教育・研究に携わるようになった筆者は、『上下関係を排除したディスカッション』を大切にしてきました。手元にデータがなくてもアイデアがまとまっていなくても、皆で車座になってディスカッションしているうちに自分の口から思ってもいなかった素敵な考えがポンと飛び出ることがあります。そういう場には誰でも何でも発言できる『空気』が流れる必要があり、立場の上下を作らないことが大切、と筆者はずっと考えてきました。

今回筆者が参加した19th IHIWSは、終始『ワークショップ』の意味をかみしめる機会になりました。発表中にも次々と質問が飛び交う空気、論文投稿前・公式発表前のデータだからこそスライドに踊る"No photo, no post"の文字、発表後にコーヒーを飲みながら初対面の研究者同士が国籍や職種、年齢を超えてディスカッションを交わす熱気など、野田さんの言う『ワークショップ』そのものでした。話される内容の多くは未完成で、すぐに花開くものでもなかったと感じます。しかし今回蒔かれた種がいつか大きな花を咲かせる日が来る、誰もがそんな夢を抱きました。日本では同じような機会が少ない現状を思うにつけ、もっと多くの人に体験してもらいたいと強く感じました。

筆者はフレッドハッチンソン癌研究センターの臨床研究部門、Geraghty labに留学した縁で組織適合性抗原の研究に携わるようになりました。それまで記号としか見ていなかったHLAやKIRが生き生きと免疫学的に機能すること、またこれらの研究が骨髄移植の開発でどれだけ大きな意義を持ったかを知り、各多型が今の臨床現場にどういうメッセージを届けるか、に強い関心を持ちました。そして日本組織適合性学会で本領域の研究者と交流するうちに、皆が自分の仕事に壁を感じ、世界との距離を感じて悩んでいる現状を知りました。筆者自身もこれからどうやって基礎と臨床をつなげるかという悩みを抱えつつ、今回IHIWSに参加しました。

同種造血幹細胞移植におけるHLA

筆者が専門とする同種造血幹細胞移植の領域では、かねてから免疫調節が主要なアンメットニーズとなってきました。すなわち移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）を抑制しつつ、抗腫瘍免疫（graft-versus-tumor effects: GVT効果）を残すための免疫抑制戦略は未確立です。近年GVHD予防に移植後シクロフォスファミド療法（post-transplant cyclophosphamide: PT-Cy）が行われることが世界的に増えてきました。PT-CyはHLA半合致移植を可能にしたのみならず現在ではHLA適合移植にも応用され、合併症の少なさからその実施数は増え続けています。しかしながら移植後に一定数の症例で腫瘍が再発することは課題で、すなわちGVT効果が抑制される可能性があります。PT-Cy移植ではドナー候補が複数得られるため、不適合HLAに着目したドナー選択でGVHD/GVTバランスを最適化できないかという研究が多く行われてきました。

今回そういう議論の中である研究者が出した1枚のまとめスライドは、象徴的でした（Fig. 2）。「PT-Cy移植において不適合HLAは意義を持つか？」という疑問に対する回答は「Generally, no, but it depends」、「それでもなおHLA研究は必要なのか？」に対しては「Definitely, yes」という結論でした。HLA研究に携わる人たちの魂の声とも言えるこのスライドには、いろいろ考えさせられました。造血幹細胞移植の領域では多数例をまとめた解析が多く、個々のHLA多型に注目した研究は一般的ではありません。おそらく皆の頭にあるのは、「GVHD/GVTバランスにHLAが関係する症例もあれば、そうでない症例もある」だと思います。しかしながらこれまで多数例での解析結果はnegativeで、「真にHLAが意味を持つ移植とは、どういう移植か？」という問いを前に皆がもどかしい思いをしていることがよく分かりました。自分たちが抱えている悩みは世界中の研究者も共有している、そのことは逆に筆者を勇気づけました。

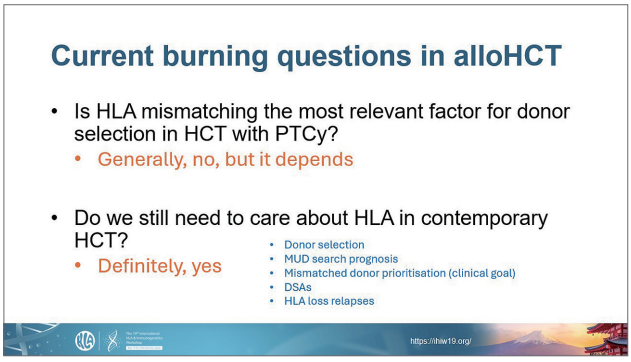


Fig. 2　同種造血幹細胞移植における喫緊の課題
出典：Dr. Esteban Arrieta-Bolaños, 19th IHIWS（発表者よりスライド提供）

HLA lossと移植後再発

造血幹細胞移植後に腫瘍細胞がHLAの発現を失うことでT細胞免疫から逃避し、その結果腫瘍の再発を来すことが知られています。今回この点についてUniversity Hospital Essen（ドイツ）のProf. Katharina Fleischhauerから圧倒的なデータが示され、活発なディスカッションが交わされました。
筆者はHLA lossが発生する機序について不案内でしたが、次々と提示されるデータに触れながら、新しい疑問やテーマが多く浮かびました。詳細は"Do not post"なので書けないのですが、PT-Cyよりもこの角度からHLAの重要性がクローズアップされると確信しました。同じHLA不適合移植でも臍帯血移植やPT-Cyとで様相は異なる、そのことは世界の研究者が共有していますが、ストンと腑に落ちるデータが示され、大いに納得しました。
Prof. FleischhauerがHLA lossによる移植後再発をまとめて報告したのは2009年です（Vago, Fleischhauer, *et al*. *N Engl J Med* 2009）。それから紆余曲折も多くあったと思われますが、実に15年以上をかけてさらに素晴らしい仕事を出す根気に橋渡し研究の真髄を見た思いでした。

Killer-cell immunoglobulin-like receptor（KIR）と造血幹細胞移植

High-resolution KIR sequencingのセッションでは、主に基礎研究者がKIR genotypingのテクニカルな課題について話し合っていました。KIR遺伝子はアレル間の相同性が高く、正確なアレルタイピングは容易ではありません。そのことは既知ですが、臨床医には敷居の高い話題でもありました。場違いに感じて部屋を移ろうとしたそのとき、スイスはGeneva UniversityのProf. Jean Villardが同種造血幹細胞移植におけるKIRタイピングの臨床的意義を語り始めました。その場にいた多くの聴衆には難解であったろうこの話題は筆者の関心の中心で、最新の研究成果（Schafer, Villard, *et al*. *Haematologica* 2026）に聞き入りました。我々の仕事（Morita, Shindo, *et al*. *Blood Adv* 2026）と重なる結果も異なる部分もあり、その後Prof. Villardとディスカッションしました。混沌としているKIR業界ですが、世界の中でも我々のアプローチでよいところに達していることを実感し、大いに励まされました。
造血幹細胞移植におけるKIR研究はなかなか再現性のあるデータが出ない分野で、多くの研究者が離れていった領域でもあります。そんな中でも追求を続けることの大切さをかみしめる機会になりました。

まとめ

今振り返ると、19th IHIWSでの収穫は『自分の悩みを世界の人も共有していると知ったこと』『論文発表前のホットなデータに多く触れられたこと』『自由闊達なディスカッションの中に多くの新しい気付きがあったこと』です。日本では職種を超えて集う機会が限られ、こういったディスカッションの機会も多くありません。もっと多くの日本の研究者がワークショップという形態に馴染み、もっと忌憚のないディスカッションができるようになって欲しいと思います。そして筆者は野田さんの言われた『ワークショップ』の意味を今一度思い返し、またアメリカで苦労していた頃を思い出しながら、基礎と臨床をつなぐ思いを新たにして次の研究のアイデアをめぐらせています。



Fig. 3　19th IHIWS参加者との記念撮影
写真左：徳永 勝士先生、椎名 隆先生と
写真中：西川 晃平先生、髙橋 大輔先生、椎名先生と
写真右：この世界へ入るきっかけを作ってくれたDaniel Geraghty博士と石谷 昭子先生と

19th IHIWSに参加して ー臓器移植の観点からー

三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科
西川　晃平　先生

はじめに

近年、従来の抗原レベルのHLAミスマッチに加え、Epletミスマッチ、PIRCHE-IIなどを含むmolecular mismatchの概念が急速に発展しており、私自身も腎移植におけるEpletの免疫原性についての検討を行ってきた。そこで19th IHIWSでは、HLA分子ミスマッチの免疫原性がどのように議論され、臨床応用へどのようにつなげられようとしているのかを知ることを目的に参加した。

Definition of Molecular Mismatch Immunogenicity

私が最も注目していたプロジェクトが、Cynthia Kramerらが主導する「Definition of Molecular Mismatch Immunogenicity」である。

先行論文では、アミノ酸ミスマッチ、Epletミスマッチ、PIRCHE-IIミスマッチなどの分子ミスマッチ数が多いほど、*de novo* DSA形成リスクが高くなることが示されているが、当然ながらすべての分子ミスマッチが等しく抗体産生につながるわけではない。したがって、HLA分子マッチングを臨床応用するためには、単にミスマッチ数を数えるだけでなく、免疫原性の高いミスマッチと、抗体反応を誘導しにくいミスマッチを区別する必要がある。

本プロジェクトは、現在Epletレジストリに多数登録されているEpletが実際の臓器移植症例においてどの程度免疫原性を有するのかを評価しようとする試みである。このプロジェクトの対象は移植時点で感作歴のないレシピエントであるが、さらに術前抗HLA抗体がLuminex single antigen bead assayで陰性であって、ドナーおよびレシピエントの全11座についてNGSタイピングが行われていることが求められるなど、厳密な基準が設定されていることが特徴である。

本プロジェクトは、18th IHIWSでも大きな注目を集めたが、当時は欧州施設が中心であり、アジアからの参加はなかった（Fig. 4）。しかしHLAアレル頻度やEplet頻度は人種差があり、免疫原性の評価にも集団差が影響しうるため、アジアを含むグローバルな症例集積が不可欠であった。

今回の報告では、18thおよび19th IHIWSを合わせた総検体数が1,195検体に達し、その39%が日本からの症例であることが示された（Fig. 5）。これは、東京女子医科大学や愛知医科大学による多くの症例提供の成果であり、両施設に深い敬意を表したい。これにより、従来の欧州中心のデータセットと比較して、日本人集団におけるHLA背景をより反映した解析が可能になると期待される。

一方で、IHIWS開催時点では約20%の症例で解析が未完了とのことであり、最終的な解析結果の公表には至らなかった。近い将来に解析結果が示される予定とのことであり、今後の報告に注目したい。

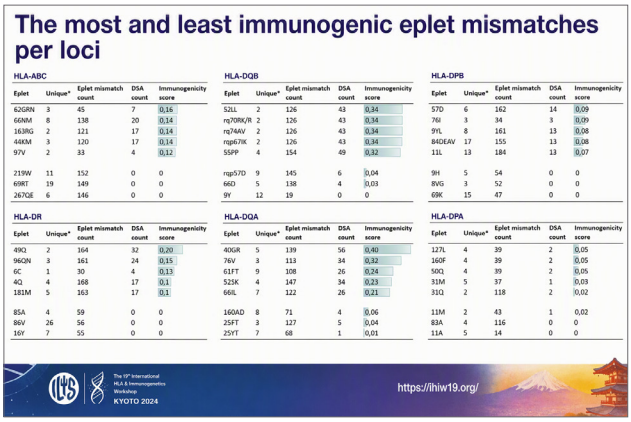


Fig. 4　18th IHIWS開催時に発表した、Epletミスマッチのデータ
主に欧州の施設が参加し、アジアから参加した施設はなかった。

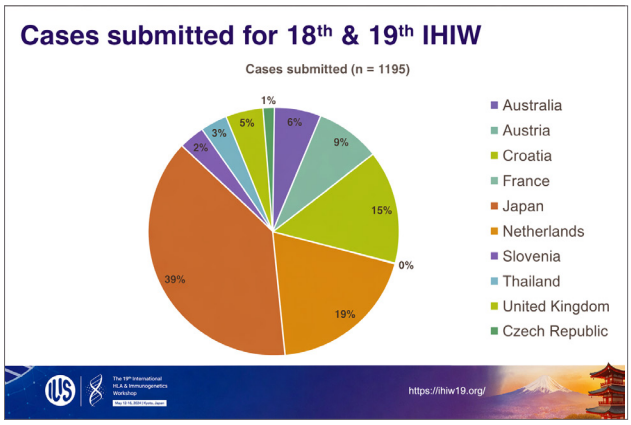


Fig. 5　18thおよび19th IHIWSに提出された検体の国別内訳
全1,195検体中、日本からの症例は39%を占めた。

Immunogenicity of HLA-DQ Mismatches

それ以外に注目し参加したプロジェクトは、Anat R. Tamburが主導する「Immunogenicity of HLA-DQ mismatches」であった。なお、私は本プロジェクトのサマリーを発表する機会をいただき、HLA-DQ免疫原性について理解を深める貴重な経験となった（Fig. 6）。

腎移植後に出現する*de novo* DSAはHLA-DQを標的とするものが多く、さらに*de novo* DQ-DSAは抗体関連型拒絶反応や移植腎予後不良と関連する。そのため、HLA-DQミスマッチがどのように*de novo* DQ-DSA形成を誘導するのかを理解することは、腎移植の長期予後を考えるうえで重要である。



Fig. 6　壇上で発表する西川先生

またHLA-DQでは、β鎖だけでなくα鎖にも多型性が存在し、α鎖とβ鎖の組み合わせにより異なるDQ分子を形成する。したがって、HLA-DQの免疫原性を評価する際には、DQB1のみではなく、DQA1も含めて評価する必要がある。
本プロジェクトには、日本を含む10施設から659症例が登録された。特徴的であったのは、HLA-DQの免疫原性をEpletのみではなく、進化学的距離に基づくClade分類やDQA1*05の有無といった複数の視点から評価していた点である。
Clade分類では、HLA-DQ分子を進化的距離に基づいて大きく2群に分類し、DQ5/DQ6からなるClade 1と、それ以外のDQ分子を含むClade 2として解析していた。659例・992ミスマッチを対象に、ミスマッチごとの*de novo* DSA出現率が評価された。
解析の結果、ドナー由来のミスマッチDQ分子がレシピエントの自己DQ分子が保有しないCladeに属する場合（Cladeミスマッチあり）にはDSA産生が多いことが示された。逆に、ミスマッチDQ分子がClade 1で、レシピエントがClade 1を保有する場合（Cladeミスマッチなし）にはDSA産生が少なかった。一方で、Clade 2には多様なDQ分子が含まれているためか、

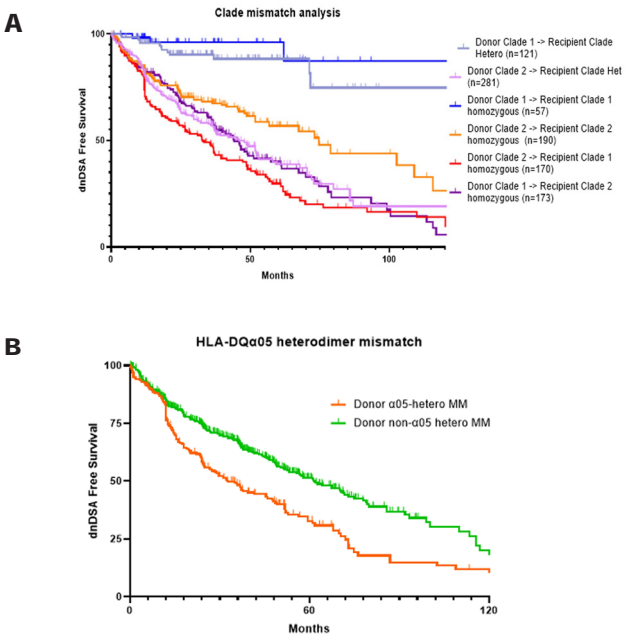


Fig. 7　「Immunogenicity of HLA-DQ mismatches」発表データ（抜粋）
A : Clade分類、**B :** DQA1*05の有無による解析データ

Cladeミスマッチがない場合にもDSA産生が認められる症例が散見された（Fig. 7-A）。
また、DQA1*05の有無による解析も興味深かった。ドナー由来のミスマッチDQ分子がDQA1*05を含む場合、DSA産生が有意に多いことが示された（Fig. 7-B）。
これらの結果から、HLA-DQの免疫原性はEpletミスマッチ数のみならず、DQ分子の進化的背景、DQA1*05の存在などを統合して考える必要があると感じた。
しかし、本セッションではプロジェクトリーダーが諸事情により現地参加できず、Webを介したやり取りとなったため、議論が深まりにくかった点は残念であった。

その他のプロジェクト

その他のImmunogenicityの領域では、private Epletの免疫原性を評価するプロジェクトや、同一ドナーから移植された腎移植レシピエントのデータを用いた検討なども進行しており、今後の解析結果が期待される。一方で、多くのプロジェクトにおいて臨床医の参加が少ないことが気になった。HLA分子ミスマッチの研究を臨床応用するためには、検査データだけでなく、感作歴、免疫抑制療法、拒絶反応、移植腎機能などの臨床情報と結びつけた評価が不可欠であると考えられ、今後は本ワークショップへの臨床医の参加も重要となろう。
Immunogenicity関連プロジェクトとは少し異なるが、HLAの抗原性を評価する「Serology 2026」も印象的であった。このプロジェクトでは、集積された抗体の各HLAアレルに対する反応性を解析し、アレル間の抗原性の違いを再評価していた。例えば、HLA-B*27:03の抗原性がB*27:05に近く、B*27:04やB*27:06とは異なる可能性が示されていた。さらに、その違いを規定するアミノ酸配列を同定しようとする試みもなされており、抗原性と分子構造の関係を理解するうえで非常に興味深かった。

おわりに

今回、19th IHIWSに参加して、HLA研究が大きな転換点にあることを実感した。
なお、今回のIHIWSの総括については、本年伊勢で開催予定の第34回日本組織適合性学会大会において、シンポジウム「MHC研究の最前線と今後の展望」の中で取り上げる予定である。IHIWSで感じた熱気と、世界で進むHLA研究の最前線をお伝えできるよう準備を進めていただいている。多くの先生方にご参加いただき、今後の日本におけるHLA・組織適合性研究の発展につながる議論ができれば幸いである。

19th IHIWSに参加して ー検査現場の側面からー

熊本赤十字病院 検査部
吉田　雅弥　様

第19回国際HLA・免疫遺伝学ワークショップ（19th IHIWS）が、2026年5月19日（火）から24日（日）までの6日間、静岡県沼津市において開催された。日本での開催は1991年の11th IHIWS（神奈川県横浜市）以来、35年ぶりであった。これまでのIHIWSではHLA型の決定や命名法の整備などについて議論が重ねられてきた。なかでも11th IHIWSはHLAタイピングが血清学的手法からDNAタイピングへ移行する転換点として位置づけられる重要な会議であった。このような経緯を踏まえ、19th IHIWSにおいて現在の課題がどのように議論されるのかに関心を持ち、本会に参加した。



Fig. 8　19th IHIWS 会議室入口

DAY1は夕方からの開始であった。「Invited Lecture」では、IHIWSの歴史が紹介されていた。世界各国から集められたHLA型（血清型）の情報をもとに歴代のIHIWSにおいて議論が交わされ、ブロード抗原、アソシエート抗原、スプリット抗原が分類されてきたが、11th IHIWS当時の写真がスライドで紹介され、DNAタイピングについて、議論が行われている様子がうかがえた（Fig. 9）。

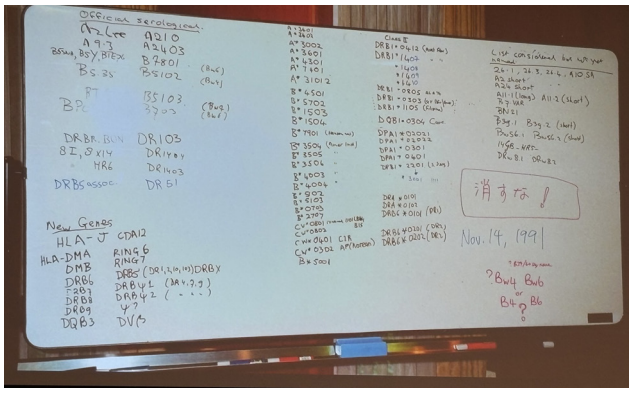


Fig. 9　11th IHIWS当時の写真をスライドで紹介
ブロード抗原、アソシエート抗原、スプリット抗原の分類を議論している様子

DAY2は天気も良く、会場近くの宿泊ホテルから沼津港までランニングをした。早朝であったため、「大型展望水門　びゅうお」からは景色を見ることはできなかったが、富士山を見ることができた（Fig. 10、11）。



Fig. 10　沼津港から見た富士山



Fig. 11　大型展望水門 びゅうお

Serology 2026

本プロジェクトに参加している世界各国のラボから提供されたデータ（HLAタイピングおよび抗HLA抗体）をチームリーダーが取りまとめ、その解析結果が提示されていた。もちろんそのデータの中には日本のラボから提供されたものも含まれていた。Single Antigen Bead（SAB）を使用し、血清型は同じだが、アレルが異なる組み合わせ（例：A*24:03 vs A*24:10）についてmean fluorescence intensity（MFI）の相関やアミノ酸配列の違いなどを確認していた（Fig. 12）。アミノ酸置換の数が少ないにもかかわらず相関が低い組み合わせがある一方で、置換数が多くても相関が高い組み合わせも認められた。このことから、単なる置換数ではなく、HLA分子やEpletの立体構造を大きく変化させるようなアミノ酸置換こそが、抗体反応性に強く影響していると考えられた。また、SABによる特異性同定検査を実施する場合、アレルごとにBeadの反応を確認することが重要であることを改めて認識した。

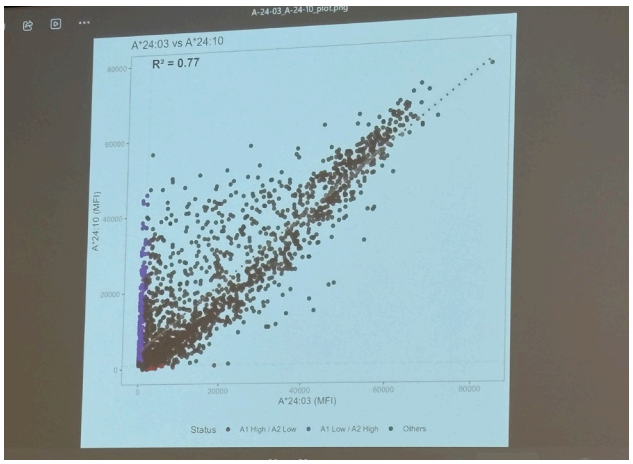


Fig. 12　血清型が同じでアレルが異なる組み合わせにおける、MFIの相関
写真はA*24:03 vs. A*24:10での組み合わせ

Definition of Molecular Mismatch Immunogenicity

Eplet mismatch数が多いと抗HLA抗体を産生しやすいことは広く知られているが、mismatch数が少なくても抗HLA抗体を産生することがある。このプロジェクトの目的はHLA分子・Epletの免疫原性の強さが関係し、その免疫原性の強さを評価するため、情報を収集して解析することであった。これは18th IHIWS Immunogenic Epitope projectとも関連していた。継続して研究がなされ、世界各国から情報を持ち寄り解析していくことで新たな知見や発見が得られるものと感じた。

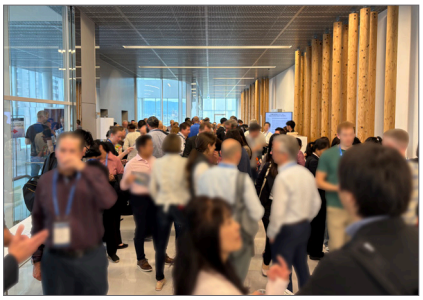
ワークショップの合間に30分程度のコーヒーブレイクが設けられていたが、その時間にも情報交換が積極的に行われていた。私自身が臓器移植に多く携わっていることもあり、Korea Organ Donation Agency (KODA)のラボディレクターと話す機会があった。韓国では脳死ドナーによる臓器移植が年間約400例あり、そのうち8割の組織適合性検査をKODAで実施している。アメリカでは、臓器移植待機患者の抗HLA抗体検査（特異性同定検査）は月に1回実施するなど、他国の検査体制などを教えてもらえる良い機会となった。

今回、業務の都合で最終日まで参加することが叶わなかった。最終日には各プロジェクトのリーダーによるサマリーがあり、聴講できなかったことを残念に思う。しかしながら、HLAに関連した国際的な学会やワークショップに参加したのは初めてであり、大変貴重な機会となった。特にIHIWSにおいては、他国と協力しながら多くのデータを収集し解析することで新たな知見が得られ、HLAの発展につながると感じた。

IHIWSや米国組織適合性学会（American Society for Histocompatibility and Immunogenetics：ASHI）など、海外の学会に若手の検査者や研究者が積極的に参加することは日本の組織適合性検査との違いを肌で感じることができ、今後の日本の組織適合性検査がどうあるべきか考える良い機会になると考えている。今後、ぜひ日本組織適合性学会（JSHI）会員や組織適合性検査に従事している方々にも、共に参加していただけることを願う。

19th IHIWS - Photo Album -

会場内でのさまざまなシーンを、集めてみました　（提供：19th IHIWS 事務局）





各プロジェクト内容と19th IHIWS参加者より

株式会社ベリタス　バイオサイエンス本部技術グループ

新しいセロロジーの提案

Serology 2026

Serology 2026は、従来の血清学的HLA分類を再検討し、抗体反応に基づいた新たな分類体系の構築を目的としたプロジェクトとして位置づけられている。従来のセロタイプは、細胞と抗血清を用いた反応性により定義されてきたが、近年のNGS技術の進展により、HLAはアレルレベルで詳細に把握されるようになっている。この結果、同一セロタイプに属するアレル間であっても抗体反応性が一致しない例が認められるようになり、従来の分類では抗体反応を十分に説明できない場面が存在していることが明らかとなってきた。また、アレル数の増加に伴い、アレルレベルでの完全一致を求めることが難しい状況も生じており、従来のセロタイプとアレルの間を補完する新たな概念が求められている。

本セッションでは、Single Antigen Bead（SAB）法による抗HLA抗体測定データを用い、アレル間の反応性を比較する手法が提示された。具体的には、同一抗原グループに属する2つのアレルを対象とし、各血清における平均蛍光強度（mean fluorescence intensity：MFI）を「アレル1対アレル2」の散布図としてプロットする。この分布をもとに、対角線上にプロットが集積する場合は反応性が同一と判断し、同一セロタイプとして扱う（Fig. 13-A）。

一方、プロットの分布に明らかな乖離が認められる場合には、異なるセロタイプとして再定義するという考え方が示された（Fig. 13-B）。このように、多数の血清に対する反応パターンを用いてアレル間の類似性を評価する点が、本取り組みの特徴である。各検体における反応のばらつきを踏まえたうえで全体の傾向を評価することで、単一測定による偶然的な影響を相対化し、反応性の共通性または差異を視覚的に把握することが可能となる。このようなアプローチは、従来の経験的判断に依存したセロタイプ分類とは異なり、データに基づいて分類を見直す試みとして位置づけられる。

さらに、本解析では反応性の違いを説明するために、アミノ酸残基の差異（differentially exposed polymorphism：DEP）との対応付けが行われていた。抗体はHLA分子全体ではなく、エプレットと呼ばれる限られたアミノ酸配列を認識するため、わずかなアミノ酸差が抗体結合性に影響を与える可能性がある。実際に、反応性が類似するアレルでは共通のエプレット構造が示される一方、乖離が認められる場合には特定のアミノ酸差が対応している例が提示されており、抗体反応と分子構造の関係を整理する上で有用な情報が示されていた。

一方で、解析を進める上ではMFI値が中程度の値を示す反応の解釈が課題として挙げられていた。SABの結果は半定量的であり、検体の状態や測定条件によって影響を受ける可能性があるため、単純な数値のみで反応の有無を判断することには限界がある。このため、本セッションでは反応パターン全体を踏まえた評価の重要性や、追加の検証が必要となる検体が存在することが示され、各施設に再解析が依頼されていた点も特徴的であった。

また、本プロジェクトでは複数の施設から提出された数千例規模の抗体データが解析に用いられており、日本人集団に特徴的なアレルを含むデータが組み込まれていた。実際に、日本からは多数の検体が提供されており、反応性に関する集団差の把握にも寄与している。このような多施設・多検体による解析は、個別施設のデータに依存しない傾向を把握するための基盤となるものである。

このようにSerology 2026は、従来の血清学的分類とアレルレベルの解析の間に存在するギャップを埋める試みとして位置づけられる。アレルレベルでの完全一致のみでは実際のドナー選定が難しい場面がある一方で、従来のセロタイプ分類では抗体反応の差異を十分に反映できない場合がある。その中で、抗体の反応性に基づき「同様に扱うことができるアレル」を再定義するという考え方は、移植医療における実務的な課題を解決する新たなアプローチとして注目される。

なお本プロジェクトにおいては下記文献も参考にしていただきたい。

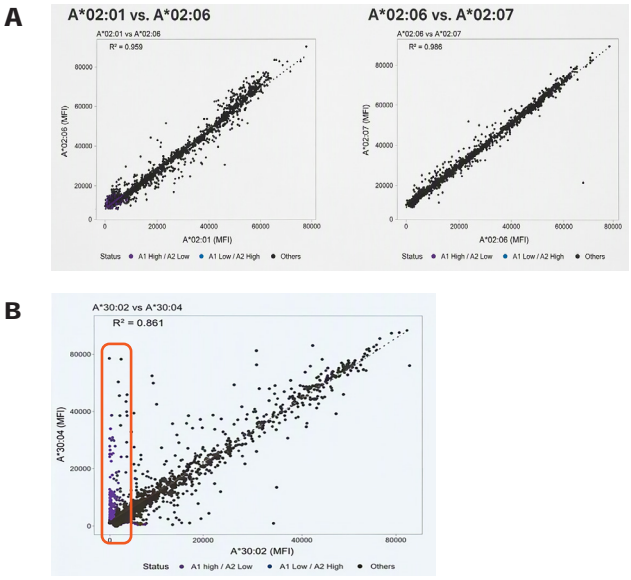


Fig. 13　同一抗原グループに属する2つのアレルについて、各血清におけるMFI値の散布図

A：反応性が同じアレルの組み合わせ。A*02:01とA*02:06またはA*02:06とA*02:07で反応が異なる血清は認められなかったことを示す。**B：**反応性が異なるアレルの組み合わせ。A*30:02とA*30:04で反応の異なる血清が観察された（とくにオレンジ枠の部分）。

文献リスト

1. Osoegawa K, Marsh SGE, Holdsworth R, *et al*. A new strategy for systematically classifying HLA alleles into serological specificities. *HLA*. 2022;100(3):193-231. doi:10.1111/tan.14662
2. Marsh SGE, Osoegawa K, Bodmer WF, *et al*. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2026. *HLA*. 2026;107(3):e70595. doi:10.1111/tan.70595

イムノジェニックエピトープ

Immunogenicity of HLA-DQ Antibodies (Epitopes) Definition of Molecular Mismatch Immunogenicity

本セッションでは、抗HLA-DQ抗体の免疫原性（immunogenicity）をどのように評価し、リスクの高いミスマッチと許容されるミスマッチを区別するかが主なテーマであった。
従来、HLA不適合は抗原・アレルレベルやミスマッチ数で評価されることが多い。一方、今回の発表では、ミスマッチ数そのものではなく、その質、すなわち「どの部位が異なるか」「その構造差がドナー特異的抗体（Donor-Specific Antibody：DSA）産生につながるか」が重要であることが示された。またHLA-DQはα鎖とβ鎖から構成されるヘテロダイマーであり、各鎖の多型だけでなく、両者の組み合わせによって形成される立体構造の違いも免疫原性に関与すると示唆された。
その評価方法の一つとして、「2MM1DSA」という考え方が紹介された。2MM1DSAは、2つのDQミスマッチのうち一方のみがDSAを誘導した症例を用いて、DSAを誘導したミスマッチをより免疫原性が高いものとして評価する考え方である。通常の移植症例では免疫抑制や患者背景の影響が大きいため、同一ドナーから提供された腎臓が2人のレシピエントに移植された症例などを利用し、ドナーDQに対する反応の違いから、DSA形成に関与しやすいミスマッチを検討していた。
解析では、DSAが形成されたミスマッチと形成されなかったミスマッチを比較し、アミノ酸差や立体構造上の位置を確認していた。多数のアミノ酸差が存在しても、実際に抗体認識に関与する部位は一部に限られる。例えば27か所の差があっても、臨床的に重要な部位は9か所程度に絞られていた。このことから、免疫原性はミスマッチ数ではなく、抗体が認識する構造的エピトープの性質に強く依存すると考えられた。
また、DQA1*05を含むヘテロダイマーも注目されていた。DSA形成や予後不良との関連が示唆されていたが、それだけで常に危険と判断できるわけではない。重要なのは、どのβ鎖と組み合わさり、どのような構造差が生じるかであり、DQαβヘテロダイマー全体として評価する必要がある。
SABで検出される抗体反応が、必ずしも細胞上のHLA抗原への実際の結合を反映しているわけではない点も重要である。ビーズ上の抗原は天然の細胞表面上の構造や発現状態と異なる可能性があり、反応性が過大または過小に評価されることがある。そのため、SABだけで真のDSAや免疫原性を判断せず、細胞ベースの検証や構造解析を組み合わせる必要がある。こうした抗体標的をより正確に確認する方法として、Adsorption/Elution法（抗体を標的細胞に吸着させ、その後に溶出して解析する手法）による検証も取り上げられていた。これは、特定のHLAを発現する細胞に患者血清中の抗体を吸着させ、吸着後血清や溶出液を解析することで、抗体が実際に認識する構造領域を評価する方法である。Adsorption/Elution法を行うためのツールとしてOne Lambda（Thermo Fisher Scientific社）のMagSort™の紹介もあった。
全体として、抗HLA-DQ抗体の免疫原性評価は「ミスマッチの数」から「構造的に意味のあるミスマッチ」へ視点が移っていることが示され、抗DQ抗体を評価する際には、SABの結果だけでなく、HLA分子の構造や検証方法を含めて考える必要があると感じた。今後、構造情報やAdsorption/Elution法による知見が蓄積されれば、より実臨床に近いリスク評価につながるのではないかと思われる。

NGS法の現状

NGS of Full-Length HLA Genes of Reference Cell Lines

国際組織適合性ワークショップグループ（International Histocompatibility Working Group：IHWG）では、保存されている細胞株のHLA遺伝子を次世代シーケンス（Next-Generation Sequencing：NGS）法により高精度に解析し、より信頼性の高いタイピング情報を整備することを目的としたプロジェクトが進行している。本プロジェクトでは、各施設がQCパネルおよび測定対象DNAを用いてNGS解析を行い、その結果を提出するとともに、解析結果に付随する情報の記述様式の標準化も進められている。リーダーは米国のVitalant HLA Laboratoryであり、17th IHIWS以降継続している取り組みである。
本セッションでは27施設が参加し、各施設の測定結果が主に報告された。発表はデータ共有を中心とした構成であり、全体としてプロジェクトの進捗状況を俯瞰する機会となった。一方で、収集されたデータの最終的な活用方法やプロジェクトの方向性については明確に示されず、報告主体のセッションである印象を受けた。
各施設で採用されているNGS法の技術としては、これまで主流であったIllumina社のMiSeq™システムやThermo Fisher Scientific社のIon S5™システムを使用したショートリードシーケンスに代わり、Oxford Nanopore Technologies社のMinION™を用いたロングリードシーケンスが多く活用されていた。その背景にはロングリードシーケンスに対応した各社試薬が開発され、普及してきたことが考えられる。周知のとおり、HLA遺伝子の全長は5～11 kbpと長いため、ショートリードシーケンスではライブラリ作製の段階で遺伝子の断片化が必須であった。そのためにソフトウェアでの解析段階でphase ambiguity*の発生が課題となっている。ロングリードシーケンスでは断片化を行わずに遺伝子を解析するため、ambiguityを最小化することが可能である。日本国内においても同技術の導入拡大が予想されるため、今後は現在NGSタイピングを実施している施設での評価やロングリードシーケンスによる臨床的な成果の蓄積が重要になると考えられる。

*：ショートリードシーケンスの場合、アレル間で変異のある塩基が2か所の離れた場所にあると、一つの遺伝子上に両方の変異が存在するかを決定できない場合がある。この場合アレルペアが一意に決定できず、複数のアレルペアがphase ambiguityとして候補になる。

また、米国組織適合性学会（American Society for Histocompatibility and Immunogenetics：ASHI）のプロフィシエンシー検定に関する統計では、年間約160～168施設が参加する中でのHLAタイピング技術の動向や、結果の不一致率などが紹介された。従来広く用いられてきたSSO（sequence-specific oligonucleotide）法、SSP（sequence-specific primer）法、SBT（sequence-based typing）法の利用が減少する中で、NGS法は現在唯一増加している技術として位置づけられていた。これらの結果から、NGS法がHLAタイピング手法における第一の選択へと移行しつつあることが示唆された（Fig. 14）。このようにNGS法の普及が進む中、今後は新規アレルが検出

される機会の増加が想定される。セッション中のフリーディスカッションでは、新規アレルが検出された際、国際免疫遺伝学情報システム（International ImMunoGeneTics Information System：IMGT）データベースへの積極的な登録を促すコメントがあった。とくにNGS法ではデータベースに登録された塩基配列情報を元にアレルタイピングを行うため、登録情報が不十分な場合、ソフトウェア解析の精度低下や施設間での結果の不一致を引き起こす可能性がある。NGSタイピングの拡大と並行して国際的なデータ共有の重要性が改めて認識された。特に地域特異的アレルの登録という観点から、日本からのデータ提供の意義も大きいと考えられる。

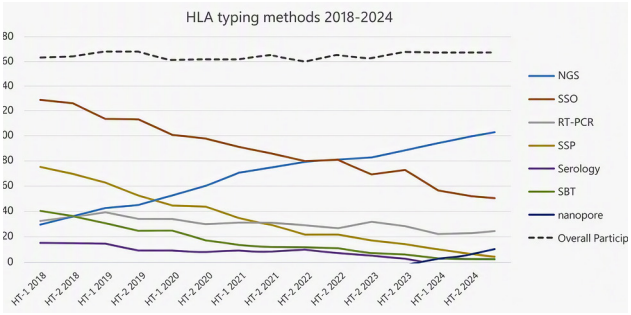


Fig. 14　ASHI プロフィシエンシー検定の参加施設で使用しているHLAタイピング手法の動向

加えて、データフォーマットの標準化やデータの品質（QC）の基準構築が進められていることが報告された。しかしながら本セッションでは収集されたデータの今後の活用方針やプロジェクトの継続性については明確に言及されず、今後の課題として残された。

本セッションを通じて、NGS法がHLAタイピングにおける国際的標準として定着しつつあることが改めて示された。今後は、ロングリードシーケンスを主としたNGS法と他手法との組み合わせによる臨床応用の最適化や、導入に伴う技術的・運用的ハードルの低減が重要となる。日本国内においても、実際の運用事例の蓄積と情報共有を通じて、NGS法の普及と標準化を進めていく必要があると考えられる。

造血幹細胞移植におけるHLA lossの影響

HLA Loss Relapse after Hematopoietic Cell Transplantation

本セッションでは、同種造血幹細胞移植後の白血病再発に関わる免疫逃避機構として、HLA lossによる再発について報告された。これは、患者由来の白血病細胞が、ドナー免疫細胞の標的となる患者特異的HLAアレルを失うことで免疫監視から逃れ、再発につながる現象である。特にHLA不一致移植やハプロ移植では、ドナー由来T細胞がミスマッチHLAを標的として白血病細胞を攻撃する移植片対白血病効果（graft-versus-leukemia：GVL）が期待されるが、腫瘍細胞側がその標的を失うと認識されにくくなる。したがって、HLA lossの検出は再発機序の理解や治療方針の決定に重要である。

今回の国際共同プロジェクトでは、University Hospital Essenを中心に、HLA lossの検査の実施状況、各施設の解析手法の比較、リファレンスパネルを用いた検証、コンセンサスプロトコールの策定が進められた。2026年5月時点で、30か国64施設から77名が参加しており、HLA lossによる再発の検出が国際的にも重要な課題として認識されていることが示された。一方で、検査法や判定基準は施設ごとに異なり、現時点では国際的に確立された標準法は存在していない。

検査実施状況の調査では、24か国76施設から回答が寄せられた。そのうちミスマッチHLA lossの検査を実施している施設は約半数で、検査方法はNGS法が最も多く用いられていた（Fig. 15）。

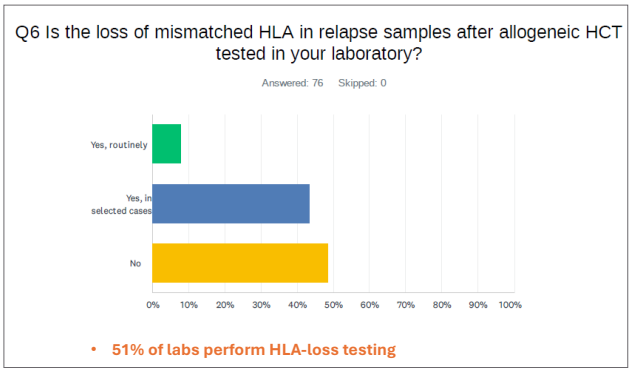


Fig. 15　HLA lossの検査の実施状況

出典：Dr. Esteban Arrieta-Bolaños, 19th IHIWS（発表者よりスライド提供）

また、63％の施設が臨床部門などからHLA lossの検査の実施可否に関する問い合わせを受けており、臨床側のニーズも示された。一方、年間検査件数は多くの施設で10件未満にとどまり、単一施設のみで検査性能を評価することは難しい状況であることが示された。

続いて、各検査法の性能を比較するため、共通のキメラDNAサンプルを用いた検証が行われ、19施設から23セットの解析結果が提出された。比較の結果、HLAアレルベースNGS法は、ほぼすべての検体でHLAの全ローカスの患者特異的アレルを定量でき、低頻度アレルの検出感度や情報量の点で最も有望と評価された。ただし、一部で増幅バイアスや専用解析ソフトウェアの未整備といった課題も残されている。一方、MHCマーカーベースNGS法は市販試薬や解析ソフトウェアを利用できる点で実用性があるものの、アレル特異的な情報が得られにくい場合がある。qPCR、dPCR、STR（short tandem repeat）法などは、対象座位や定量性、必要DNA量などの面で制約が示された。以上より、現時点ではHLAアレルベースNGS法を中心に、NGS法を用いた検査法の標準化を進める方向性が妥当と考えられた。

NGSを用いたHLA lossの診断では、患者とドナーのHLAタイピング結果を比較し、患者にのみ存在するミスマッチHLAアレルを特定する。その後、患者特異的アレルを識別できる一塩基多型（single nucleotide polymorphism:SNP）領域を選択し、移植後再発検体での患者由来リード数を定量する。評価では、非HLA領域を用いたキメリズム解析結果と比較する。例えば、非HLAキメリズムで患者由来細胞が20％の場合、患者特異的HLAアレルは理論上10％程度検出される。これに対してHLA由来シグナルが著しく低い場合、HLA lossによる再発が疑われる。また、全体平均だけでなくHLAのローカスごとの評価が必要とされた。

診断基準として、検出限界はおおむね2％、臨床報告の推奨閾値は5％以上とする方向性が示された。ただし、これらの基準

は限られた施設やプラットフォームで検証されたものであり、多施設データでの妥当性の確認が必要である。また、12例中10例でHLA lossが移植後に生じた可能性が示され、移植後の免疫選択下で新たに免疫逃避能を獲得する可能性が示唆された。さらに、慢性GVHD、移植片中CD3陽性細胞数の多さ、移植から再発まで6か月を超えることが関連因子として示された。以上より、本発表では、HLA lossを獲得した白血病クローンがGVL効果を回避して再発に至ること、さらにその診断には高感度かつ定量的なHLAアレル解析が必要であることが示された。今後、NGSを中心とした検査法の標準化が進めば、再発の病態理解だけでなく、再移植や免疫療法の選択にも貢献すると期待される。HLA lossによる再発は国内ではまだ十分に注目されていないものの、治療方針の判断に関わる重要な検査領域となる可能性があり、HLA検査室においても移植後再発の病態評価に関わる役割が今後大きくなるだろうと思われる。

移植におけるABOタイピング

ABO Histocompatibility

本セッションでは、移植領域におけるABO適合性評価に関する新たな検査技術の可能性について議論が行われた。現在、HLA分野ではDNAタイピングや抗体検査にLuminex法を用いた高感度な手法が標準化され、高精度かつ客観的な評価が行われている。一方で、ABO検査は依然として凝集反応の目視判定が主流であり、HLA分野で用いられている分子レベルの評価法と比較すると、客観性や定量性の向上に向けた検討の余地がある（Fig. 16）。

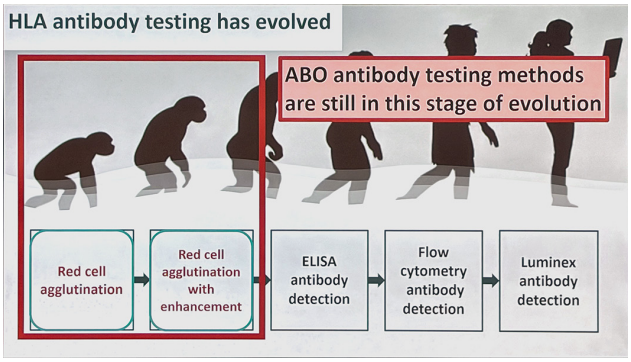


Fig. 16　抗HLA抗体検査とABO検査の"進化"
抗HLA抗体検査と比較して、ABO検査は"進化"の過程にある。

近年では移植機会の拡大を目的としてABO不適合移植が広く実施されているが、その適合性評価は主として移植前の抗A/B抗体価測定に依存している。しかし、この抗体価測定は反応条件や、使用試薬、IgG/IgMの違いなどの影響を受けやすく再現性や施設間差が課題とされている。また赤血球を用いた測定では、実際の組織における糖鎖発現を十分に反映できない可能性も指摘されている。

このような背景から、ABO検査の高度化に向けたアプローチとして、遺伝子レベルでの評価および新規抗体検出法の開発が取り上げられた。具体的には、NGS法によるABO遺伝子タイピングと、抗体のアイソタイプ（IgG・IgM）および糖鎖サブタイプ特異性を同時に評価する手法の検討が行われている。これにより、従来の凝集反応による目視判定では捉えきれない個体差やリスク評価の精度向上が期待される。

実際に、A1やA2といったサブタイプ差や、ジェノタイプとセロタイプの不一致など、従来のABO分類のみでは十分に把握できない可能性のある要素についても議論された。これらの知見は、ABO適合性評価をより多面的に捉える必要性を示すものとして紹介された。

さらに、Luminex法を応用したABO抗体検査の開発も進められている。HLA抗体検査では、単一抗原ビーズを用いた高感度かつ定量的な評価が可能であるが、ABO領域では単一抗原系の構築が難しく、現在は複数パネルからの推定に依存している。しかし、Luminex法を用いることでサブタイプ特異的な抗体プロファイルの評価が可能となり、抗体の質的差異をより詳細に解析できる可能性が示された。また、抗A抗体と抗B抗体、さらには個体差による反応性の違いも確認されており、従来法では得られない知見が得られつつある。

一方で、これら新技術の臨床応用に向けては課題も多い。特にHLA領域と同様にカットオフ設定や結果解釈の標準化が今後の重要な論点になると考えられる。現時点ではLuminexベースの手法は主に研究用途に留まっているものの、一定のデータが蓄積され始めており、今後の展開が期待される（下記文献参照）。

また、ABO検査は従来法を中心に臨床現場で広く運用されてきたが、近年は移植医療の発展や適合性評価の高度化に伴い、新たな評価手法の可能性についても検討が進められている。

従来のABO検査は長年にわたり臨床現場で活用されてきたが、ABO不適合移植の増加や移植医療の発展に伴い、より詳細な免疫学的評価への関心が高まっている。特に、抗体反応の多様性をより詳細に把握するための新たな解析手法の可能性が示された。

さらに、本発表で取り上げられた糖鎖抗原に対する解析技術は、ABO適合性評価にとどまらず、糖鎖を介した免疫学的相互作用の理解にも寄与する可能性がある。現時点では基礎的・研究的段階の話題ではあるものの、将来的には異種移植を含む関連分野の免疫学的評価の理解につながる可能性も考えられる。

以上のことから、本発表ではABO適合性評価の高度化に向けた新たな方向性が示された。従来の血清学的評価に加えて、分子生物学的情報や高感度抗体解析技術を活用することで、ABO適合性をより多面的に理解できる可能性が示唆された。一方で、これらの手法は現時点では主として研究段階にあり、その臨床的有用性については今後さらなる検証が必要である。さらに、評価法や結果解釈の標準化、ならびに臨床転帰との関連性の検討も重要な課題として位置付けられていた。今後はデータの蓄積と検証を通じて、ABO適合性評価の発展につながることが期待される。

文献

Halpin AM, Murphey C, Motyka B, *et al*. Multiplex bead immunoassay in ABO-A2-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2025;25(9):1884-1894. e15702. doi: 10.1016/j.ajt.2025.04.003.

19th IHIWSの成果を次世代へ、そして20th IHIWSへ

19th IHIWS 共同議長：
東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学
椎名　隆　先生

6日間にわたり開催された19th IHIWSは、多くの皆様のご協力のもと、盛況のうちに無事閉会することができました。本ワークショップにご参加いただき、活発な議論と交流を通じて会議の成功にご貢献くださいました国内参加者84名の皆様に心より御礼申し上げます。

19th IHIWSでは、26のプロジェクトにおいて活発な討論が行われ、多くの有益な成果が得られました。参加された皆様には、本ワークショップが単なる研究成果発表の場ではなく、各国の研究者が最先端の研究データを持ち寄り、HLAおよび免疫遺伝学分野の将来を形づくるための国際的な合意形成を目指す場であることを実感していただけたのではないかと思います。また、コーヒーブレイクやディナー、エクスカーションなどを通じて、多くの新たなつながりが生まれたのではないかと想像しています。もし新たなネットワークや共同研究の芽が育まれたのであれば、共同議長としてこれほど嬉しいことはありません。19th IHIWSを通じて得られた知見、プロジェクトへの参画経験、そして人とのつながりは、今後の研究活動のみならず、日本におけるHLA研究・検査・臨床のさらなる発展につながるものと確信しています。

20th IHIWSは、2030年に米国カリフォルニア州レイク・タホで開催されることが決定しました。共同議長はカリフォルニア大学のJill Hollenbach教授とコロラド大学のPaul Norman教授が務められ、テーマとして"Renewing Our Roots, Reimagining Our Future（原点の刷新、そして未来への再創造）"が掲げられています。

なお、19th IHIWSで共同議長を務めた徳永先生と私は、20th IHIWSまでの期間、引き続きIHIWSの会長として活動を継続することになりました。今後も20th IHIWSに向けた情報発信や国際プロジェクトへの参加促進に取り組み、日本のHLAコミュニティと国際社会との連携強化に努めてまいります。19th IHIWSの成功を一つの節目として、日本のHLA関係者が国際舞台でさらに存在感を高め、継続的な国際交流と研究協力が発展していくことを心から願っています。

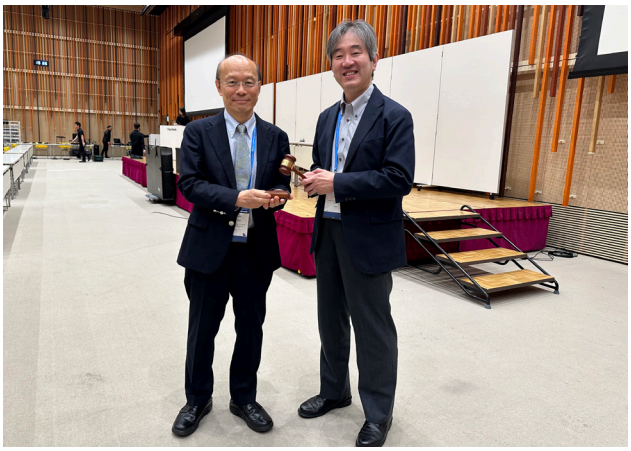


Fig. 17　19th IHIWS共同議長の徳永先生（左）と椎名先生（右）

編集後記

初めて参加しました。通常の学会とは異なり、一つのテーマについて参加者全員で議論を重ねながら、新しい知見や次の課題を見出していくプロセスが非常に建設的であり、多くを学ぶ機会となりました。(N. Y.)

セッションの合間や学会終了後も活発な議論が交わされており、参加者の研究に対する熱意を強く感じました。多くの刺激と学びを得るとともに、国際学会へ参加することの重要性を改めて実感しました。(H. O.)

「HLA」を共通テーマとして、世界各国の専門家が活発に議論する様子を直接体感することができました。共通の課題解決とさらなる発展に向けた熱意に大きな刺激を受けました。(C. A.)

参加者同士がコミュニケーションを取りやすいように工夫された運営のもと、最新の知見に触れるとともに、多くの意見交換を行うことができ、大変有意義な経験となりました。今後さらに国内からの参加者が増え、日本からの発信が活発になることを期待しています。(H. O.)

HLAの魅力は研究そのものだけでなく、人とのつながりや先人たちへの敬意にもあることを改めて実感しました。歴史を大切にしながら、日本におけるHLA研究の発展に貢献していきたいと感じました。(R. K.)

IHIWSは４年に１度開催されるため、HLA研究のトレンドを知る貴重な機会です。LCT法によるHLAタイピングから始まり、DNAを用いたHLAタイピング、さらに抗HLA抗体やEplet評価を経て、今回は各メーカーがNGSを用いたHLAタイピング試薬の開発に注力していることが特に印象に残りました。また、多くの日本人研究者と交流できたことも大変有意義でした。(K. M.)

前回日本で開催された11th IHIWSは私が小学生の頃であり、当時、偉大な先人たちが築いた日本の礎を、私たちの世代が継承できているかという緊張感がありました。今回、日本からの参加者やデータ提供が非常に多く、感慨深いIHIWSとなりました。次回においても、日本から多くの参加者やデータ、そしてプロジェクトリーダーが集うことを期待しています。(D. Y.)

今回が３回目のIHIWS参加となりました。著名な研究者が数多く参加する場に、日本からも多くの参加者が集まり、大変有意義な機会でした。今後もさらに日本から国際学会へ参加し、現場レベルで意見交換が広がることを期待しています。(Y. Y.)

日頃参加している学会とは異なり、セッションやディスカッションの機会が多く、参加者の皆様の熱意を強く感じました。また、同じ志や課題意識を持つ研究者の交流を通じて、関係を構築する場としても、学会に参加することの重要性を改めて実感しました。(Y. S.)

株式会社
ベリタス
〒105-0013　東京都港区浜松町1丁目18-16
住友浜松町ビル6階
TEL.03-5776-0078（代）FAX.03-5776-0076
E-mail: veritas@veritastk.co.jp
https://www.veritastk.co.jp/

ベリタスサイエンスレターは、株式会社ベリタス（以下、当社）が著者の同意を得て、最新情報のエッセンスをお届けしております。
ご質問やご意見がございましたら、当社技術グループ（TEL：03-5776-0040 E-mail：Tech_support@veritastk.co.jp）までご連絡ください。