



HLAのいろは

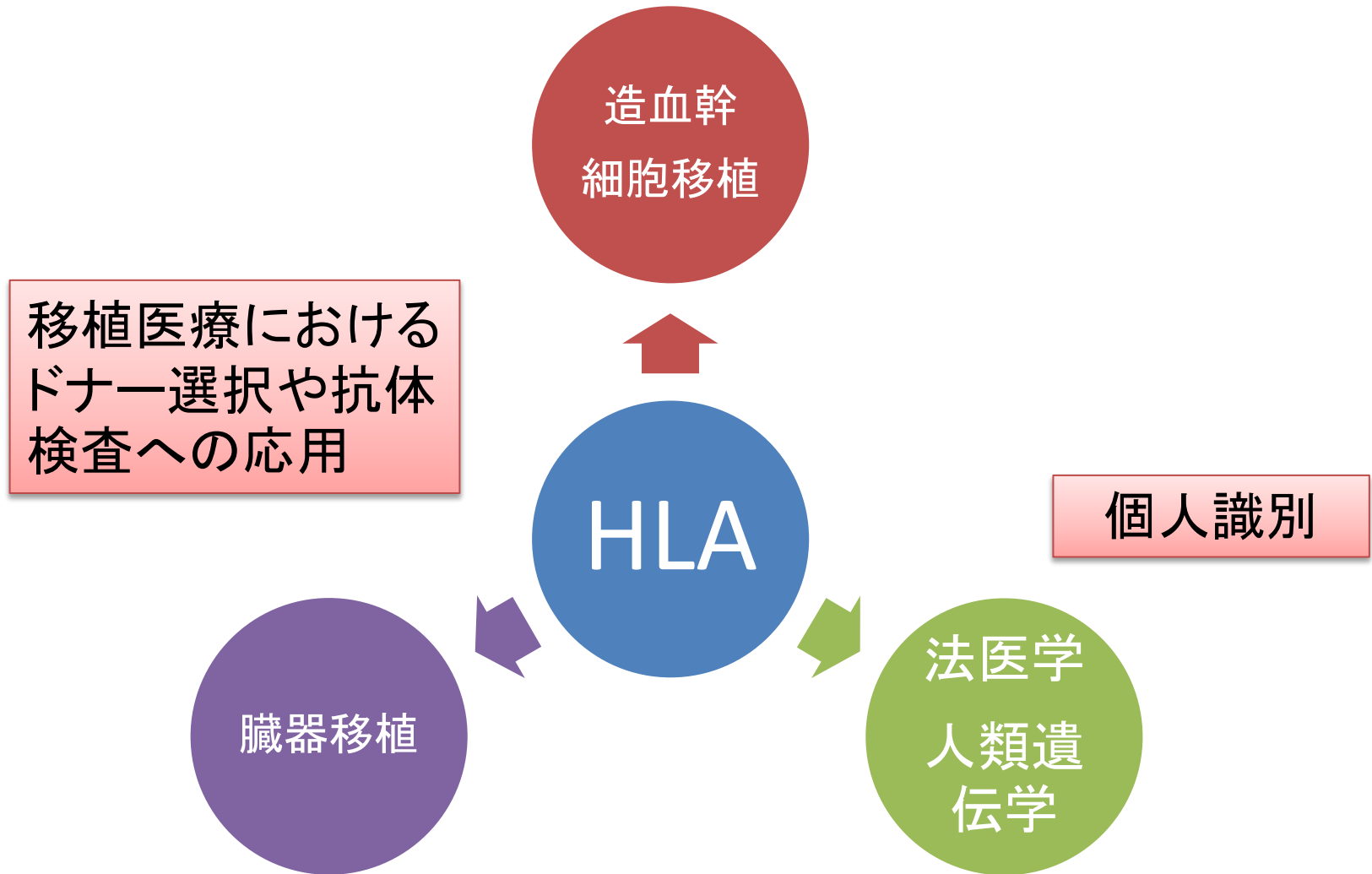
ベリタスWeb講習会資料(Q&A追加)

株式会社ベリタス
2021/03/15

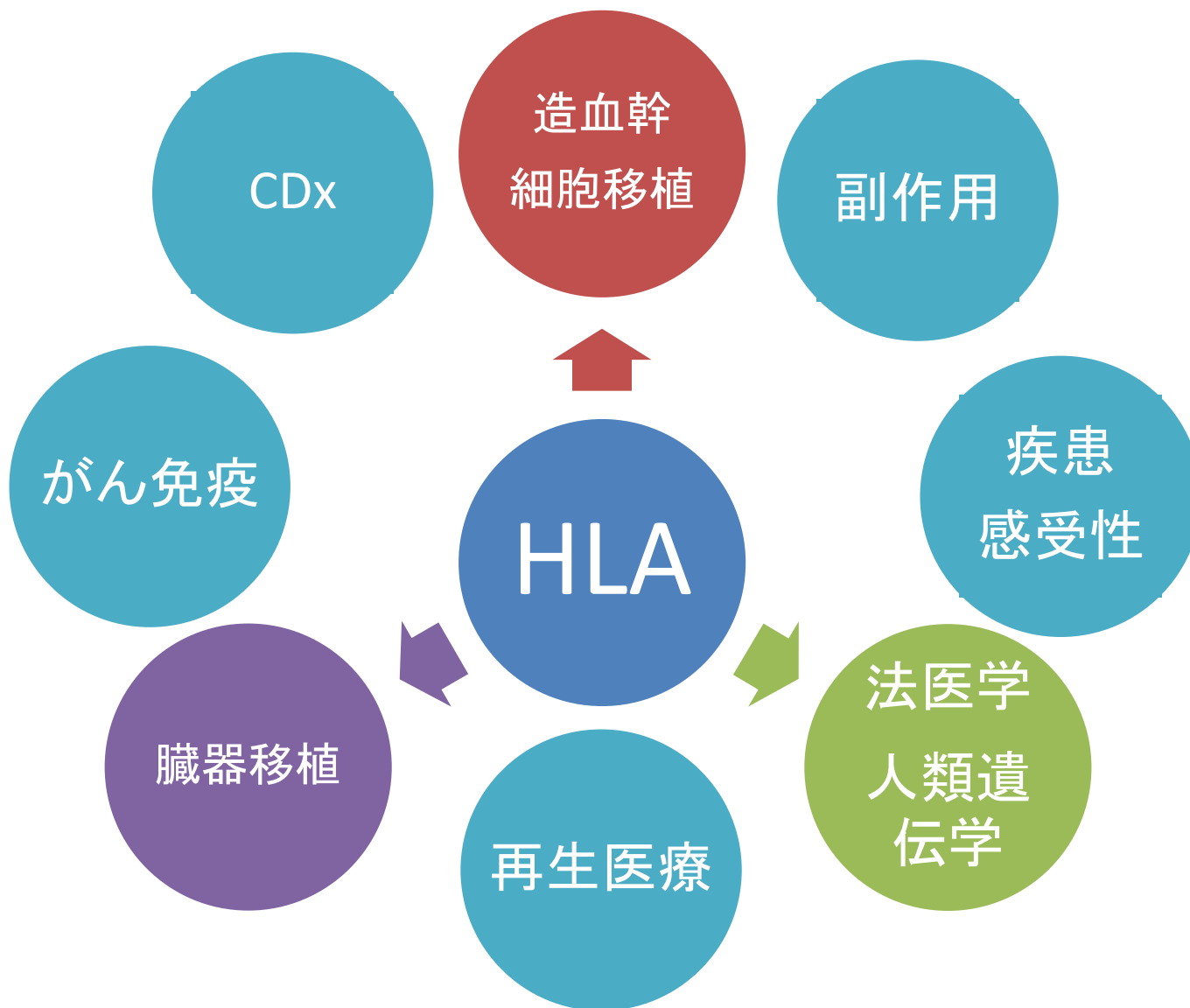
目次

- インTRODクシヨN
- HLAとは？
- HLAタイピング検査
- 抗HLA抗体検査
- (付録)CREGとEpitope

イントロダクション



Now and future...



がん免疫療法 (Cancer Immunotherapy)



開発中の主ながんワクチン療法 (国内企業)

開発コード 分類 (一般名)	適応	地域	段階
S-588410 ペプチドワクチン	食道がん	日本	P3
S-488210 ペプチドワクチン	膀胱がん	日欧	P2
S-488210 ペプチドワクチン	頭頸部がん	欧州	P1/2
S-588210 ペプチドワクチン	固形がん	英国	P1
DSP-7888 ペプチドワクチン (一般名・アデグラモチド/ ネラチモチド)	膠芽腫 (ペバシズマブ併用)	日米	P2
TAS0313 ペプチドワクチン	小児悪性神経膠腫	日本	P2
GRN-1201 ペプチドワクチン	固形がん (ニボルマブ or ペムブロリズマブ併用)	米国	P1/2
	悪性黒色腫	米国	P1

HLA拘束性ペプチド
ワクチン

疾患感受性

- ✓ 幾つかの疾患に関しては既に“確定診断”のツールの一つとして用いられている
- ✓ 今後、ガイドラインや保険点数などの議論へ



COVID-19に関するHLAと感染リスク・重症化リスクなどの大規模調査が進んでいる

青：HLAクラス I 関連疾患
赤：HLAクラス II 関連疾患
黒：HLAクラス I, II 関連疾患

出典：実験医学2019年9月号

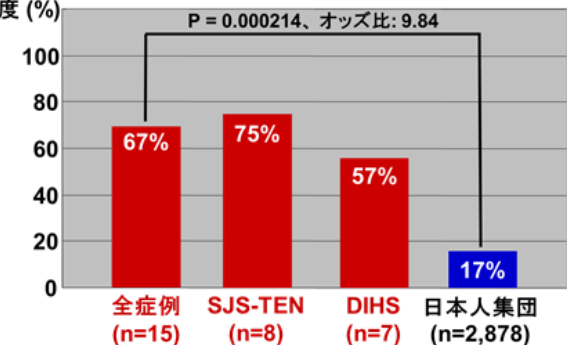
副作用・薬剤感受性

- ✓ ファーマコゲノミクス (PGx) におけるHLAの重要性
- ✓ 日本国内において現在は「推奨」という考え方だが、今後個別化医療が加速するに伴い、HLAタイピングが「必須」となる可能性 (海外では既に「必須」)

国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹のゲノム研究の成果

HLA 型 (遺伝子型)	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		
アロプリノール (抗尿酸血症薬)					
B*58:01 ⁴⁾	0.6%	10 / 18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
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 ¹¹⁾	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 ¹³⁾	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 ¹³⁾	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
フェニトイン (抗てんかん薬)					
CYP2C9*3 ¹⁴⁾	5.33% (保有頻度)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬					
A*02:06 ¹⁵⁾	13.6% (保有頻度)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 - 13.56)	0.0014
B*44:03 ¹⁵⁾	13.6% (保有頻度)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 - 11.19)	0.0058

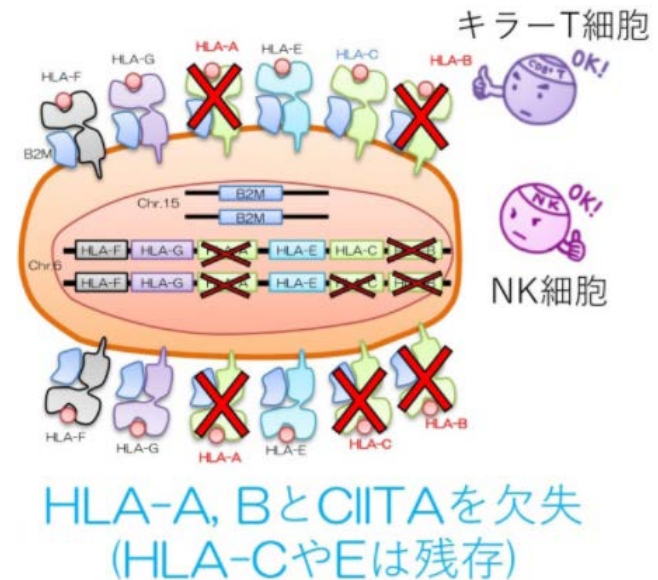
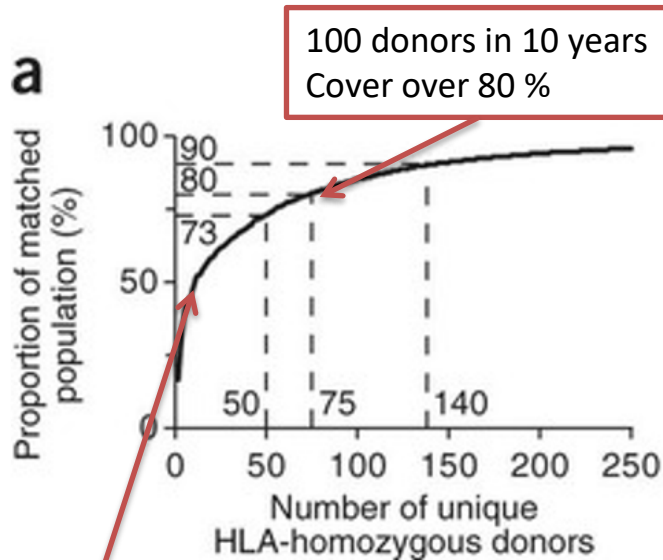
HLA-A*11:01
頻度 (%)



<https://www.riken.jp/press/2010/20100303/index.html>

iPS再生医療への展開

- ✓ 自家移植 → 他家移植へ
- ✓ iPSバンク(HLAホモハプロタイプ) → Universal iPS、HLA-C残存iPS細胞



HLA-Cの片側のみを残すことで、NK細胞から攻撃されないiPSを構築

出典: Shinya Yamanaka: Nature Methods Volume: 8, Pages:409-412 Year published:(2011)を改変

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/hotta/research.html#HLA-editing>

“HLAの基礎を知る“

そもそもHLAとは？

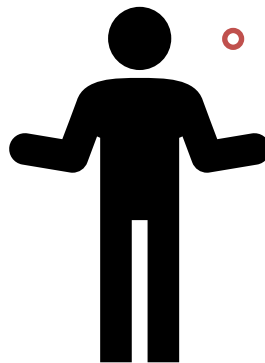
どのレベルのタイ
ピングが必要？

免疫との関係は？

HLAで大事なことは？

HLA抗体は自分
には関係あるの？

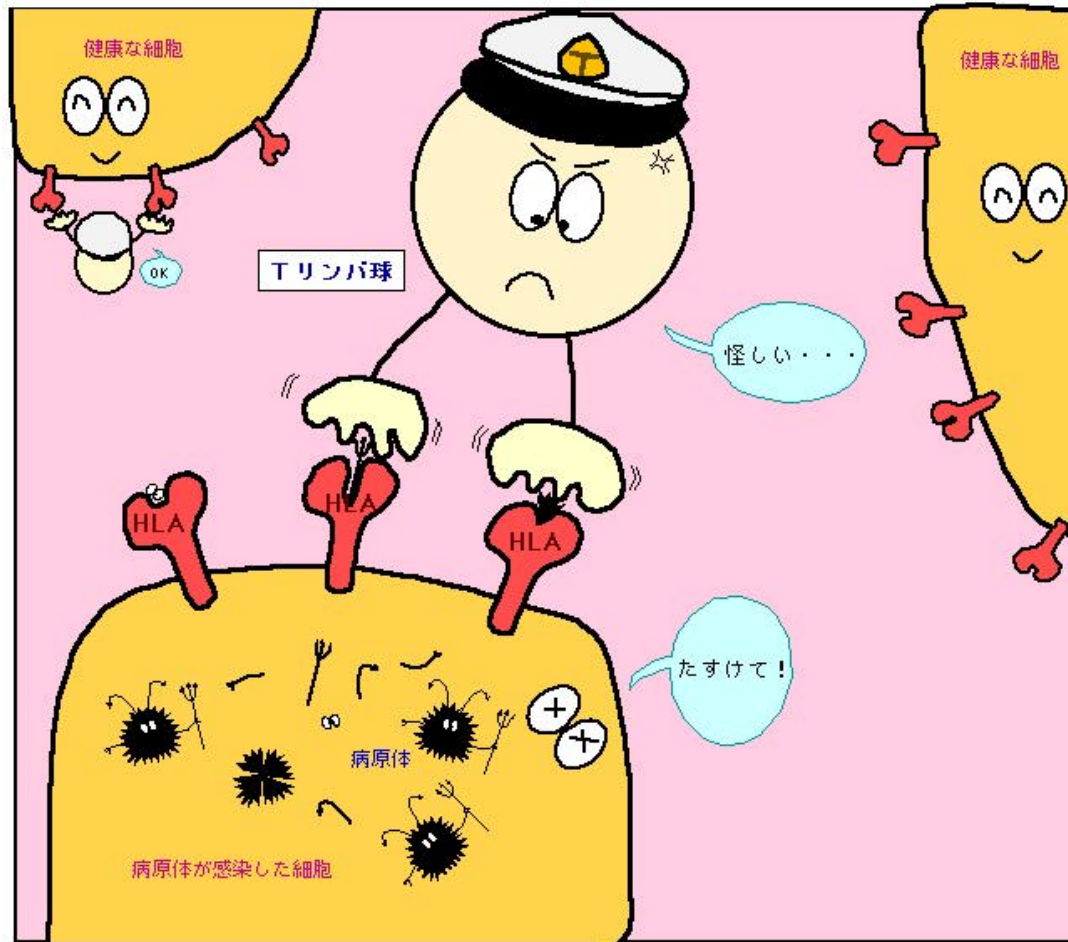
何故そんなにややこし
いの？



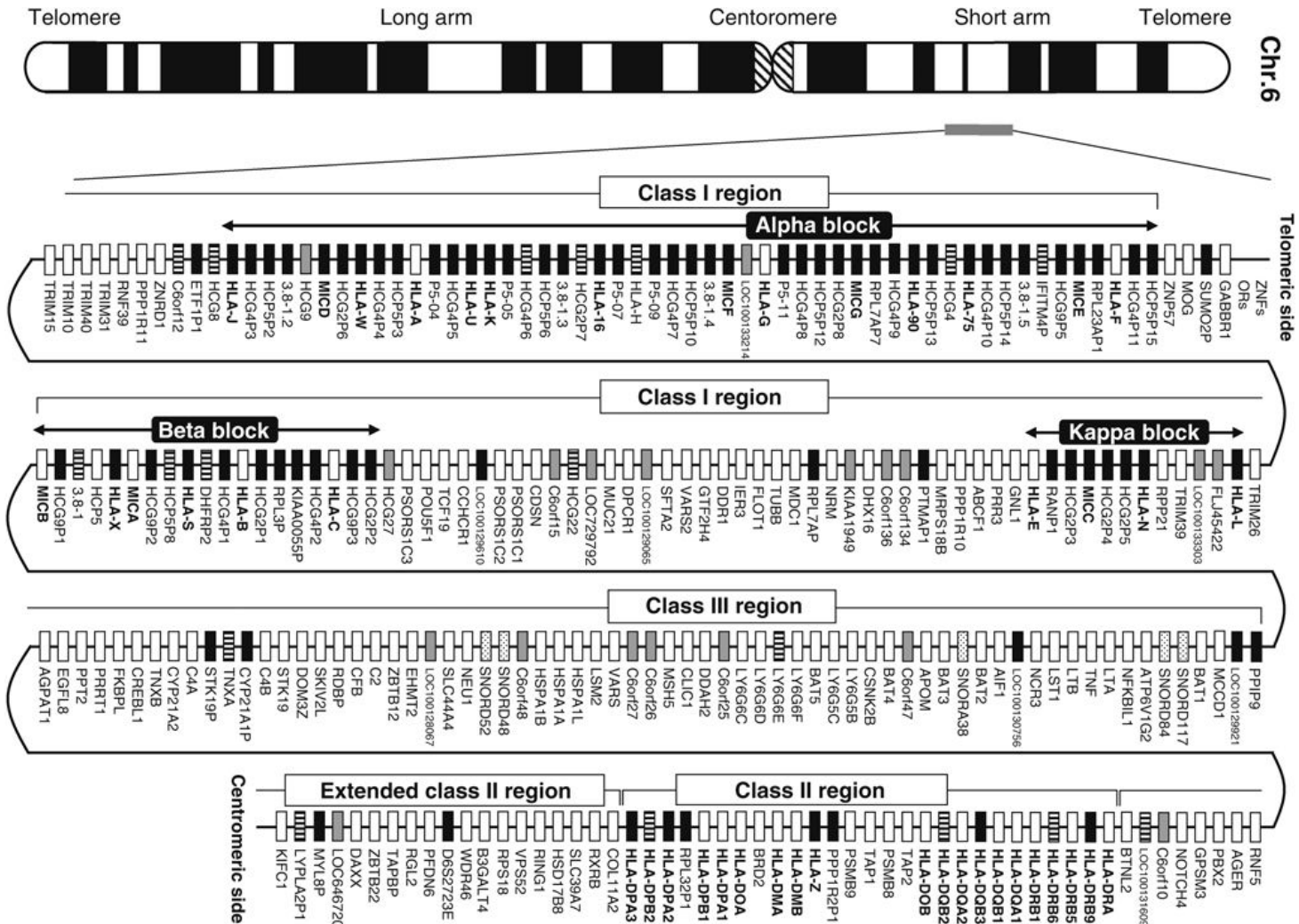
HLAとは？

HLAの役割

- 生体防御のために自己非自己を見分けるための重要分子



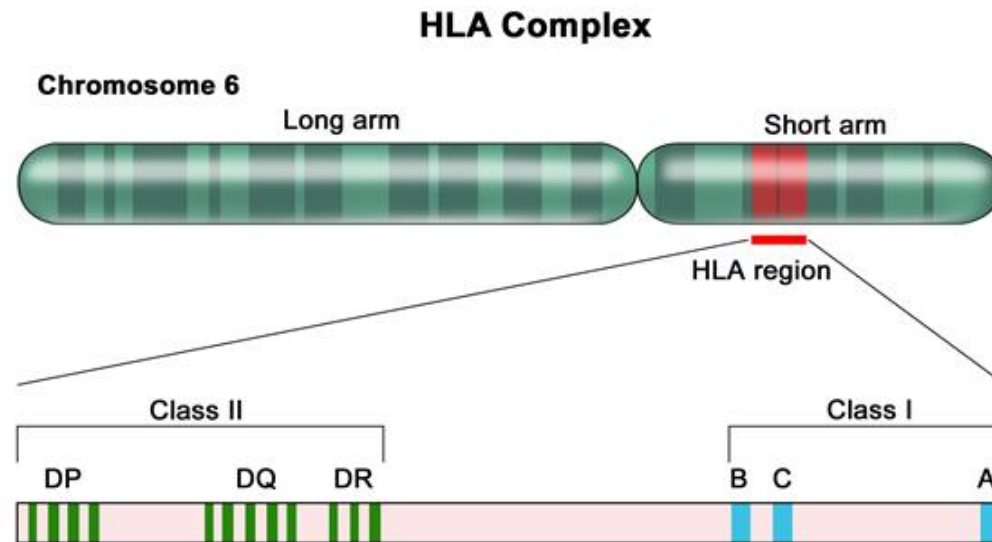
HLA genome loci Map



* [Journal of Human Genetics](#) volume 54, pages15–39(2009)

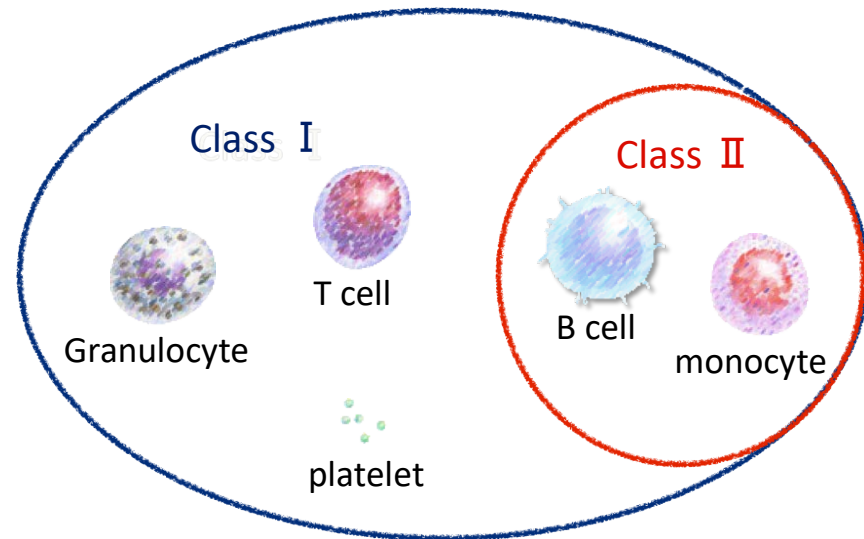
HLA(Human Leukocyte Antigen)

- ヒト白血球抗原
- 1952年に発見
- 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



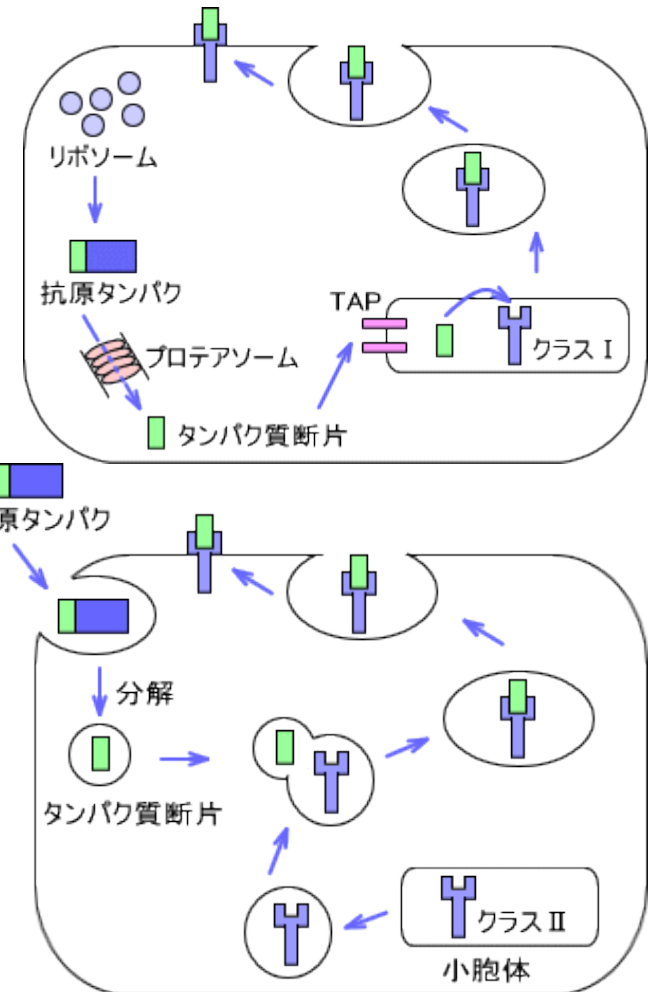
Class IとClass IIの発現

- Class I : A, B, C
 - ほとんどの有核細胞、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

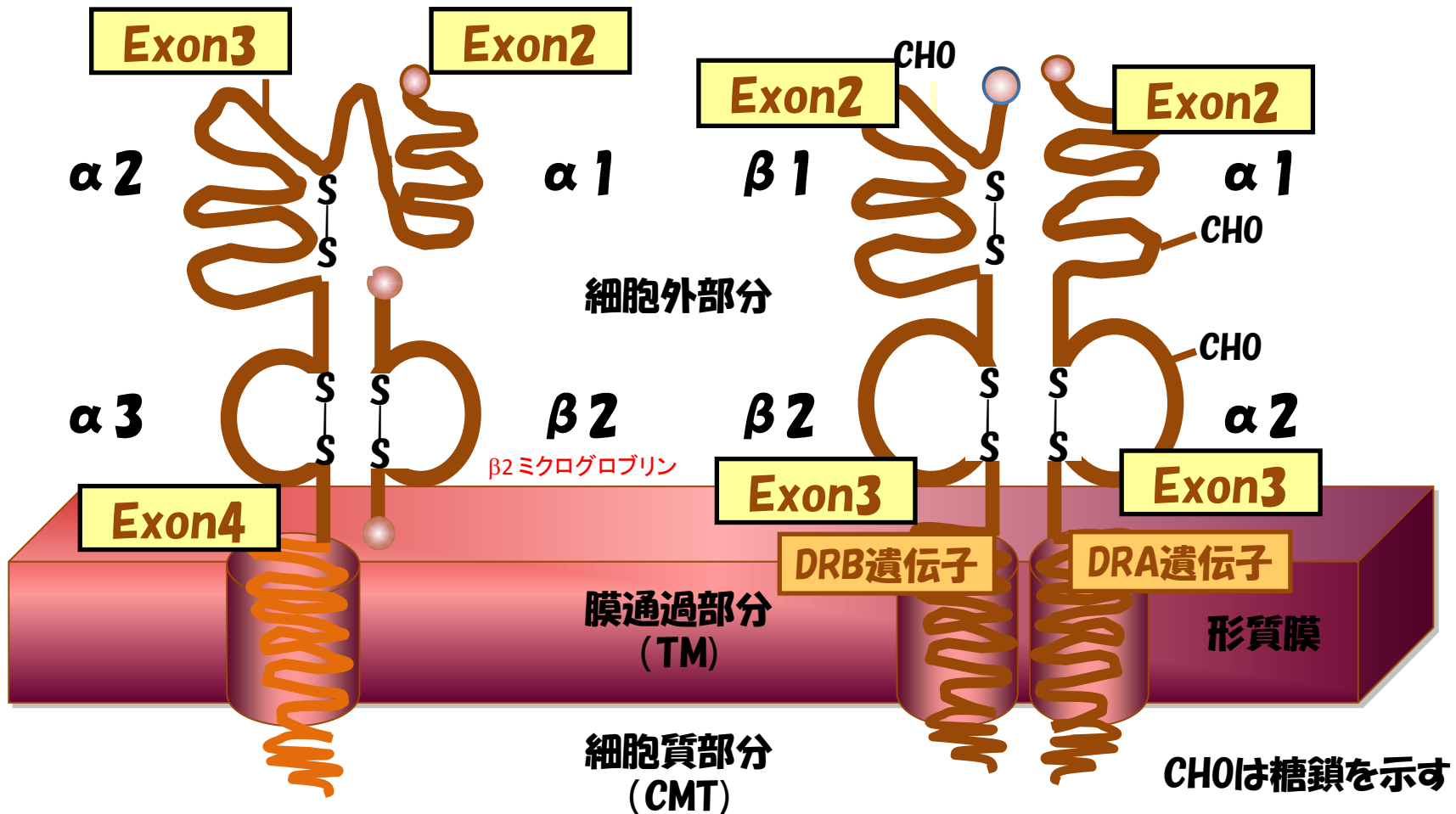
- HLA Class I : A, B, C
 - 細胞内で合成されたタンパク質の一部(ペプチド)を抗原提示
 - 合成されたタンパク質はプロテアソームによって分解
 - キラーT細胞により認識
- HLA Class II : DR, DP, DQ
 - 細胞外から入ってきたタンパク質(ペプチド)を抗原提示
 - マクロファージのような異物を貪食する細胞が関与
 - 取り込まれた外来性タンパク質はリソソームによって分解
 - ヘルパーT細胞により認識



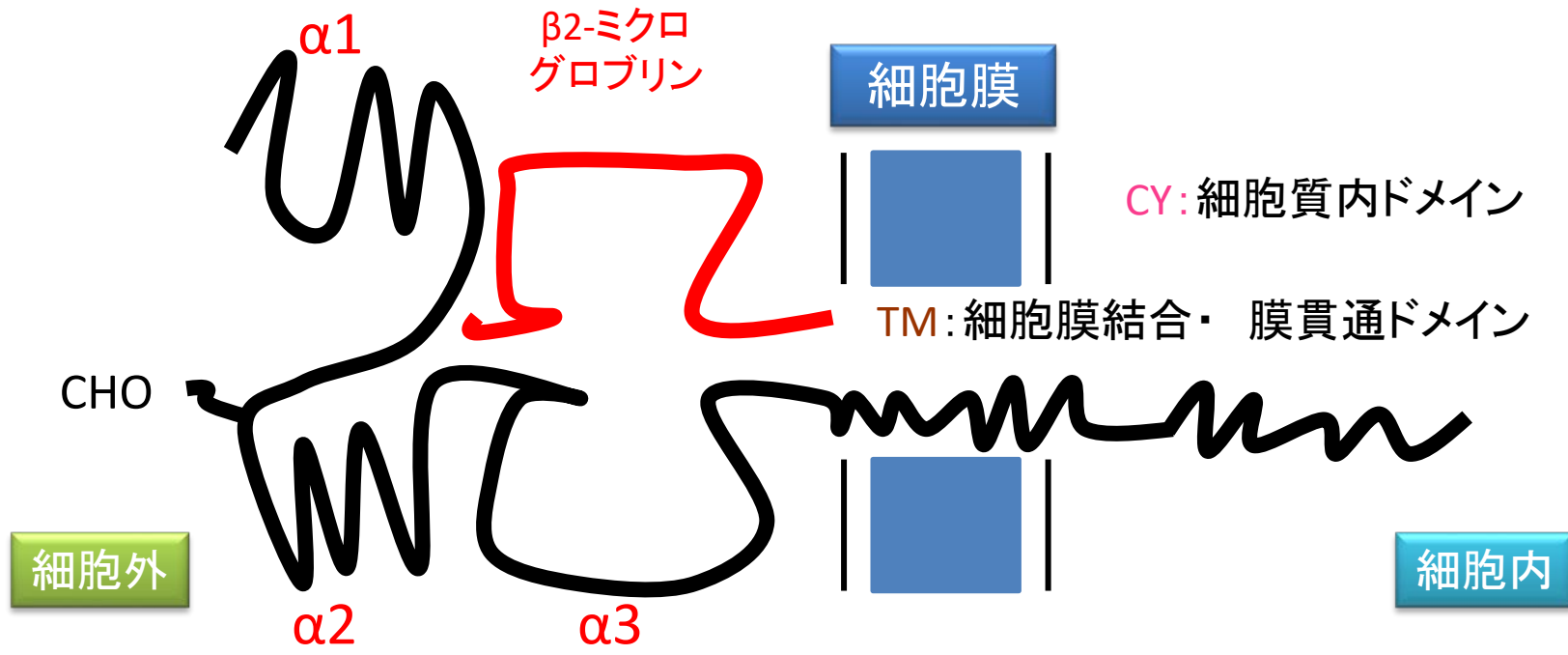
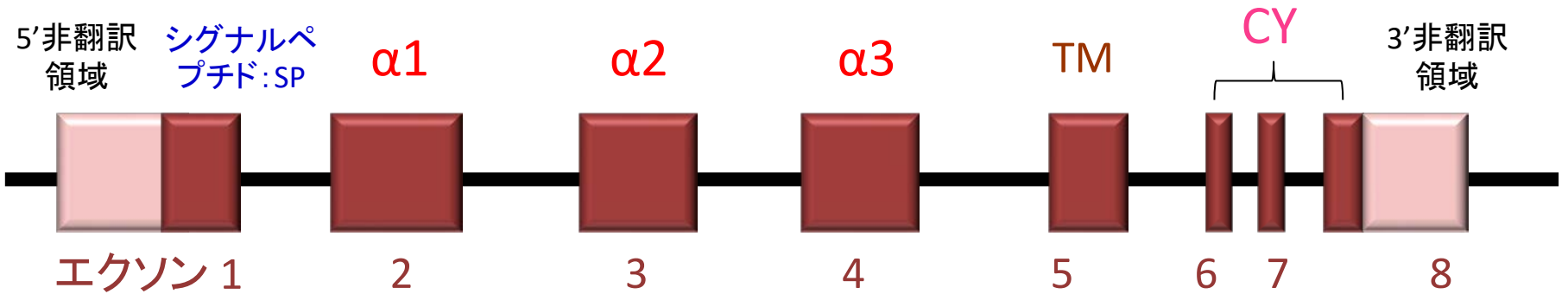
Class I と Class II の分子構造の模式図

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

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

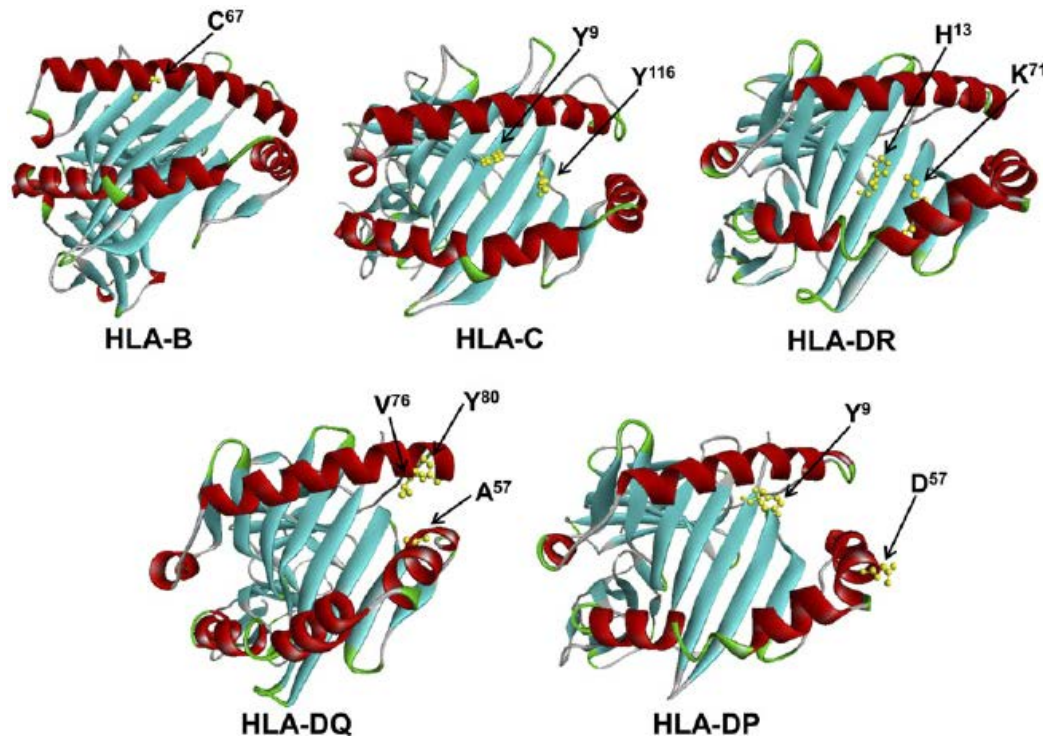


HLA クラス I 遺伝子構造と分子構造



HLA分子の分子構造

- 自己非自己を認識する部位(赤で表示)は主にExon 2 & 3で構成されている
- Exon 2 & 3を中心にHLAタイピングが行われている



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

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

HLA抗原の命名

- 血清学の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された(付番された)
 - 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

抗原型表記とアソシエート抗原

A2

- HLA-A遺伝子によって作られた抗原の中で、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、HLA-A203と命名された

ブロード抗原とスプリット抗原

- ブロード抗原/スプリット抗原

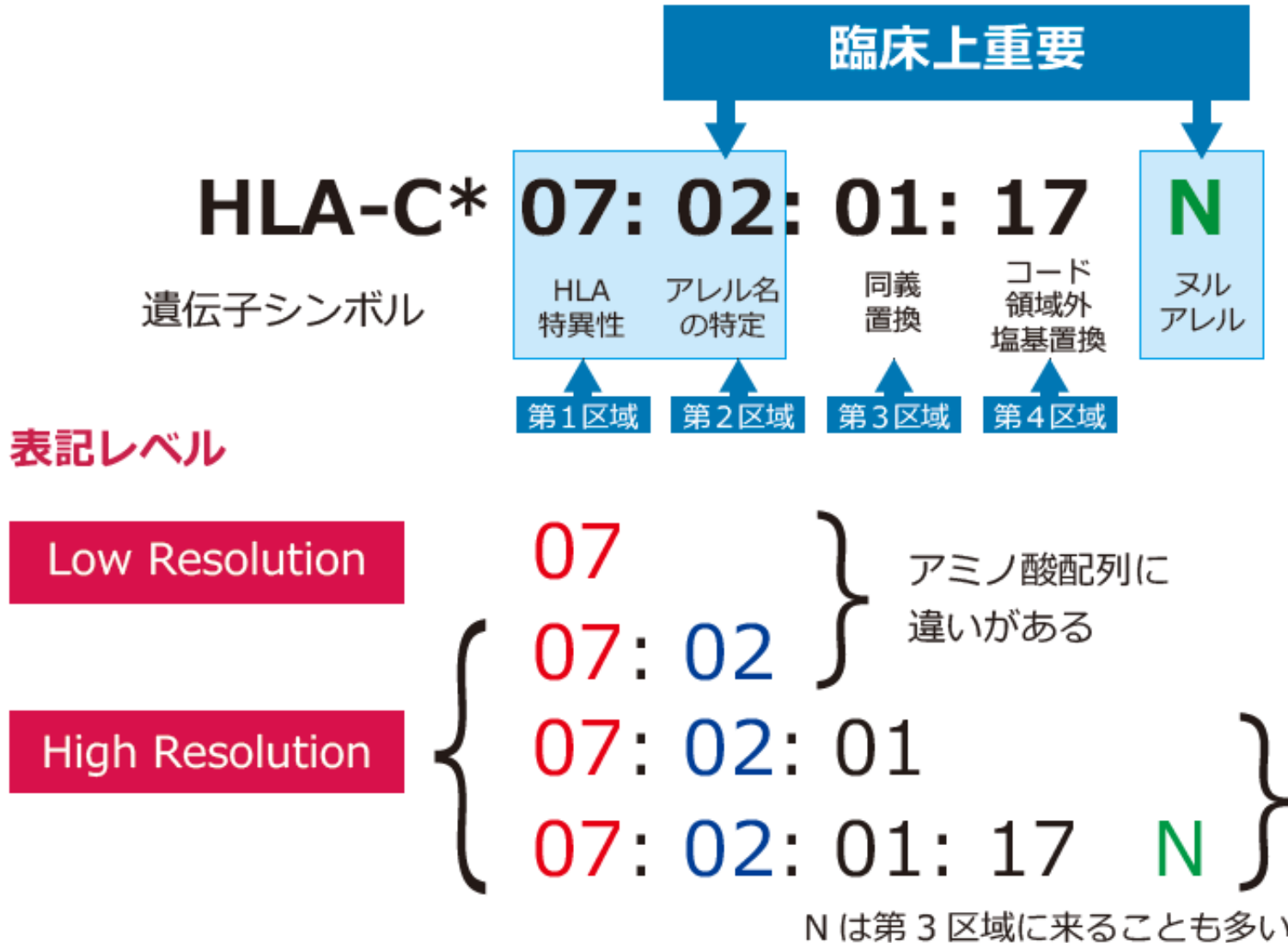
B15抗原として発見されたが、その後の研究で3つに分類されることが分かった場合、B15を**ブロード抗原**、B62、B75、B71を**スプリット抗原**と呼ぶ

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

ブロード	アレル	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

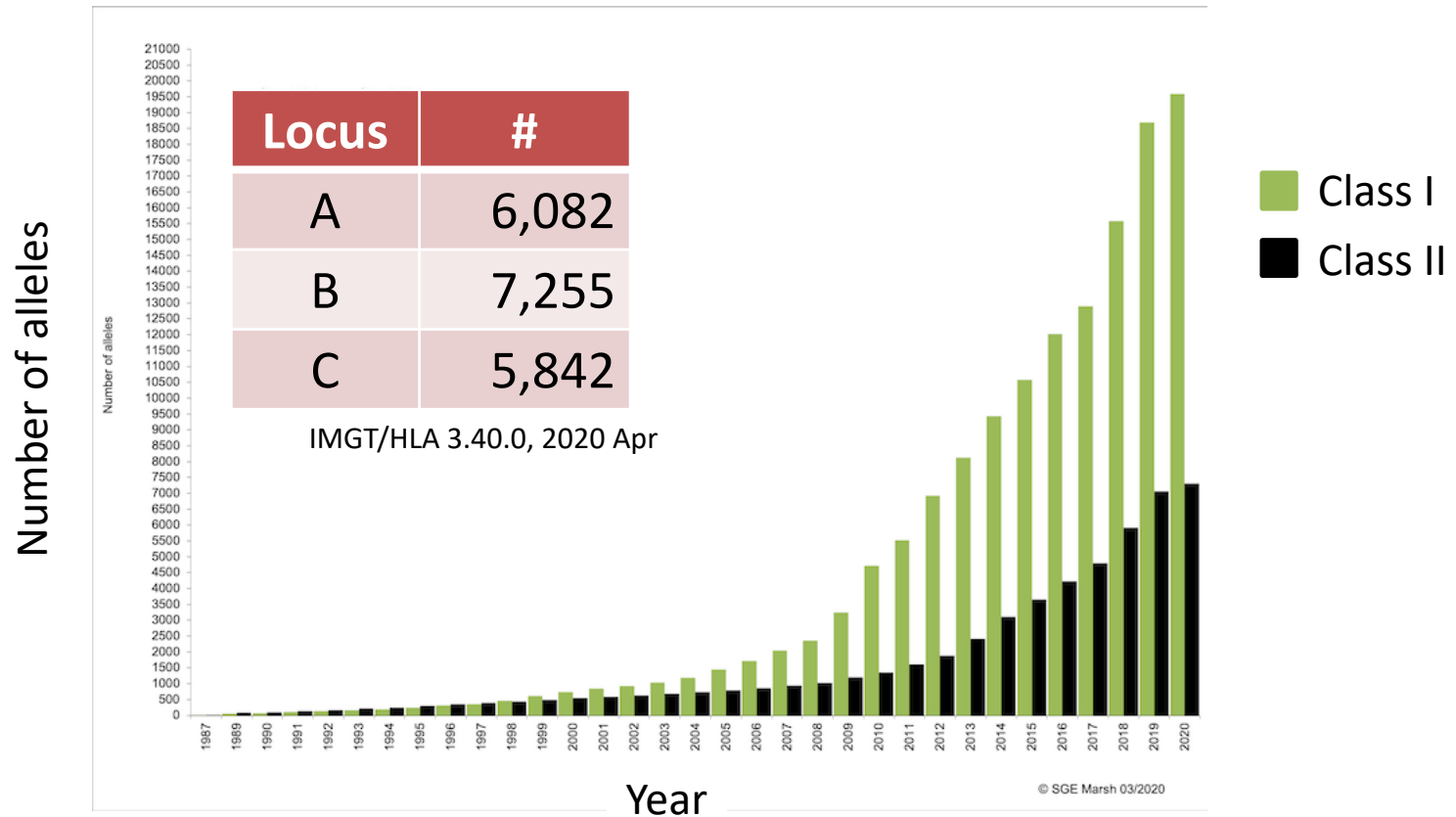
日本人で高頻度に認められるアレルのうち、第1区域が血清型と異なるアレルを示しました。

HLAの表記方法



HLAアレルの多様性

- 他遺伝子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
- 膨大なデータよりアレル同定をするため高解像度の結果を得る必要がある



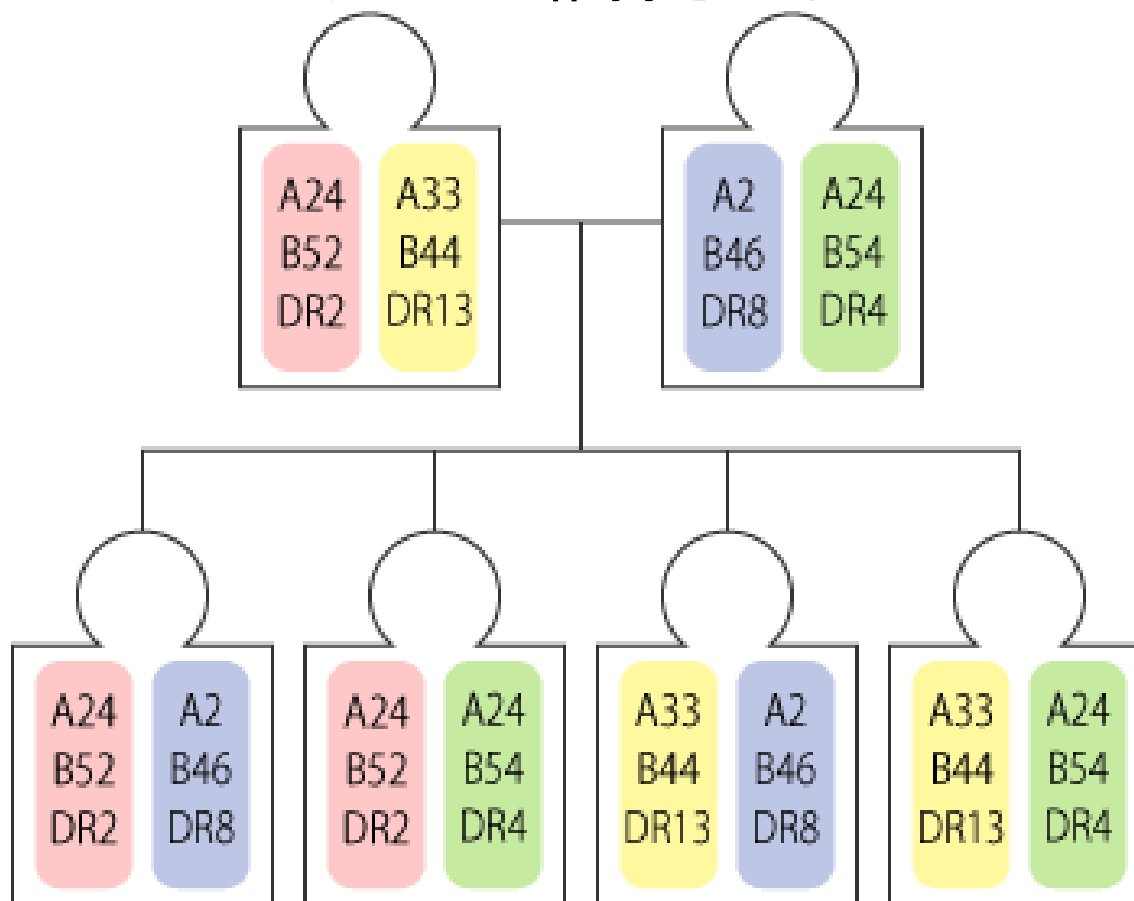
HLAアレルの人種間差

	Allele	Japanese	African American	European Caucasian
1	A*24:02	36.1	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
 - 頻度のみを根拠にした、みなし判定は誤判定につながるため注意

ハプロタイプ

- 両親より受け継いだHLAの組み合わせがハプロタイプ
- 基本的にはハプロタイプは維持される



ハプロタイプ

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

アレル頻度と同様に日本人に多いハプロタイプ頻度が存在する

HLAタイピング検査(HLA抗原検査)

HLAタイピング検査の歴史



1990年代後半から遺伝子の時代へ

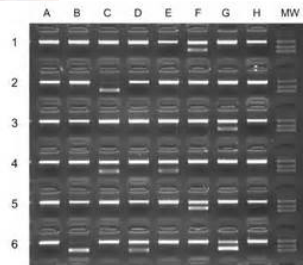
Allele数の増大→解像度の向上

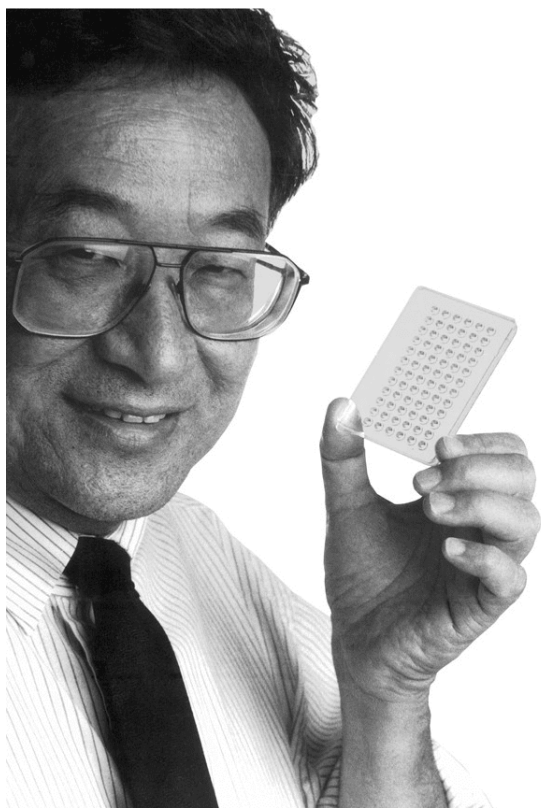
検体数の増加→スループットの改善

解像度、スループットの両方を満たす技術

タイピング検査手法の比較

手法	利点	課題
タイピングトレー	コスト安	低解像度
SSP法	短時間	大量検体に不向き
RSSO法 (LABScan/Luminex)	大量検体処理 解像度(中~高)	Luminexが必要 みなし判定
SBT法 (サンガーシーケンス)	高解像度	コスト、時間、装置(シーケンサー)
NGS (次世代シーケンス)	全配列のタイピング	操作の煩雑さ





NATURE

December 5, 1964 VOL. 204

PAUL I. TERASAKI
JOHN D. McCLELLAND

University of California, Los Angeles,
School of Medicine, Department of Surgery,
Los Angeles.

Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins

ATTEMPTS to define leucocyte groups in man serologically have been hampered by the scarcity of immune human antisera and the capriciousness of the leucoagglutination reaction¹. The method recorded here for assaying lymphocyte cytotoxins in a microscale was developed to circumvent these difficulties. Its extreme sensitivity permits performance of 1,000 or more tests with 1 ml. of antiserum. Furthermore, lymphocytes obtained from one finger-prick sample of blood are sufficient for 100 separate tests. The basic innovation in

1 uLの血清でLymphocyte cytotoxinをテストする方法を開発
Terasakiプレートは一般的な用語として利用されるようになる

cells and in
sensitivity over
the reaction
s permits

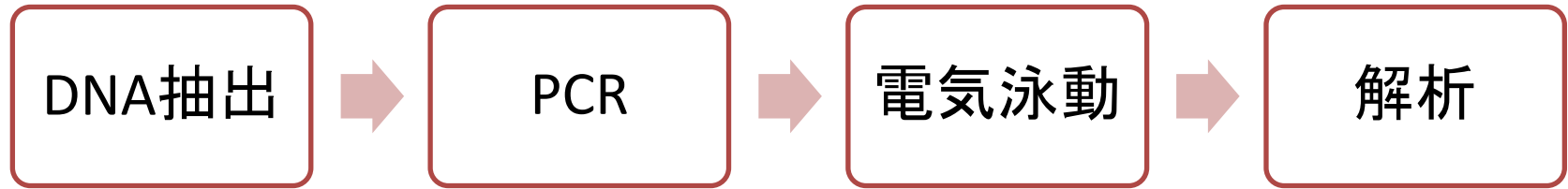
タイピングトレー

- テラサキHLAトレー
 - 体外診断用医薬品として承認取得
 - 昭和58年(1983年)6月24日
- 体外診断用医薬品承認の廃止
 - 平成18(2006年)年7月26日

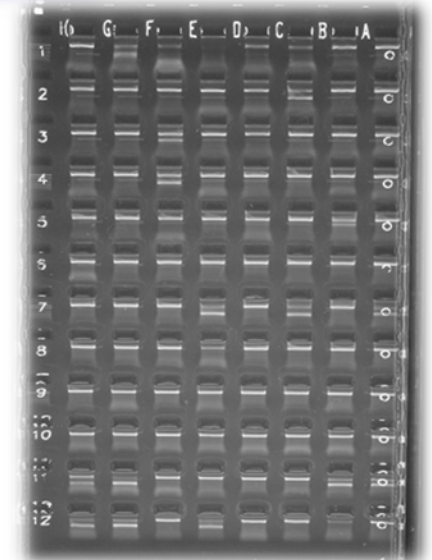
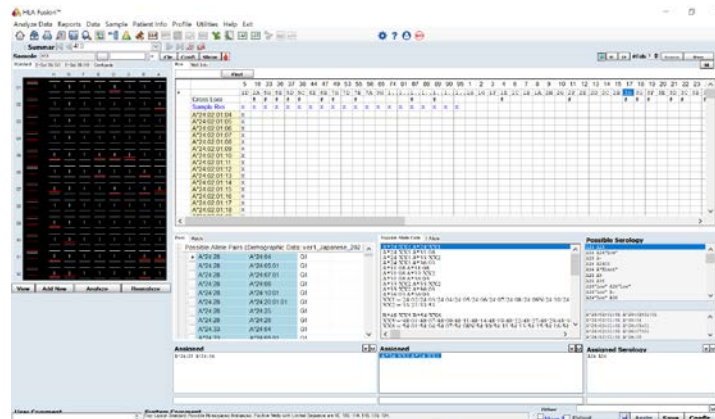
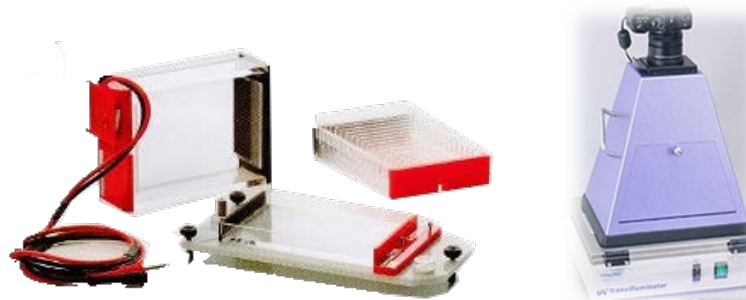
HLAシステムの複雑性が明らかになり、従来の方法では精度が不十分になり、遺伝子タイピングが必要となり、使用されなくなった歴史がある



SSP(Sequence Specific Primer)法



- 短時間でのアウトプット
- 高額な装置が不要
- 低解像度
- 大量検体には不向き



SSP法の製品の一例

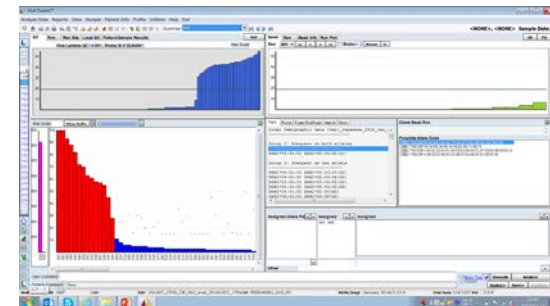
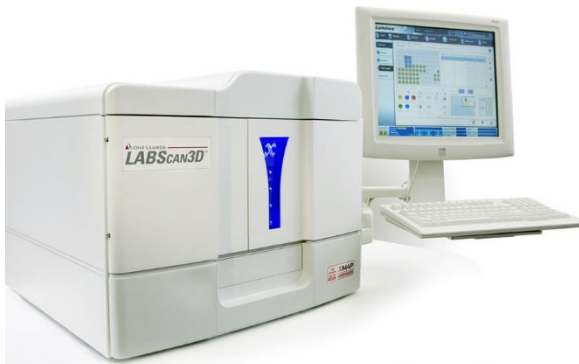
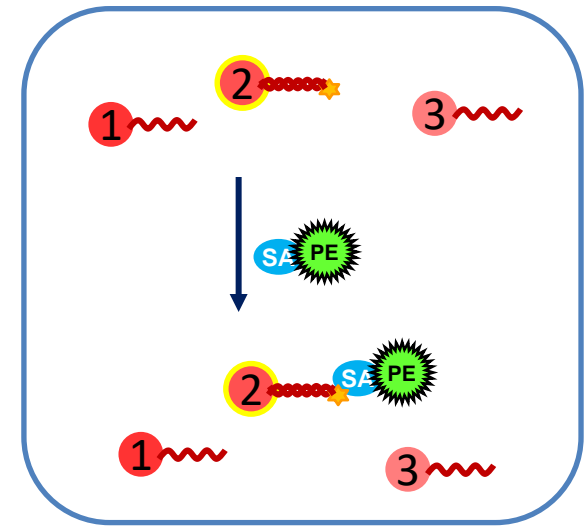
- 多くのキットが2桁用キット
- 一部の製品は4桁用キット(Alele Specific)

商品コード	商品名	梱包単位	保存温度
SSPJPN	マイクロ SSP ABC/DRDQ JPN	10 tests	冷凍 (-20℃)
SSPABDR	マイクロ SSP AB/DR	10 tests	冷凍 (-20℃)
SSPABDRX	マイクロ SSP AB/DR 384	40 tests	冷凍 (-20℃)
SSPML02	マイクロ SSP Generic HLA Class I & II (ABDRDQ)	4 tests	冷凍 (-20℃)
SSP1L	マイクロ SSP Class I Generic Typing Kit	10 tests	冷凍 (-20℃)
SSP1A	マイクロ SSP HLA A Typing Kit	12 tests	冷凍 (-20℃)
SSP1AB	マイクロ SSP HLA AB Typing Kit	10 tests	冷凍 (-20℃)
SSP1B	マイクロ SSP HLA B Typing Kit	8 tests	冷凍 (-20℃)
SSP1C	マイクロ SSP HLA C Typing Kit	16 tests	冷凍 (-20℃)
SSP2L	マイクロ SSP Class II Generic Typing Kit (DRB/DQB)	30 tests	冷凍 (-20℃)
SSP2LB	マイクロ SSP Class II DRB Only Generic Typing Kit	40 tests	冷凍 (-20℃)
SSP2LQB1	マイクロ SSP Generic HLA Class II (DQB only)	24 tests	冷凍 (-20℃)
SSPDRQP1	マイクロ SSP Class II Generic Typing Kit (DRB/DQB1/DPB1)	10 tests	冷凍 (-20℃)

RSSO(Reverse Sequence Specific Oligonucleotide)法



- 中～高解像度(キットに依存)
- 大量検体にも対応
- アウトプットまで数時間
- LABScanで測定



RSSO法の製品


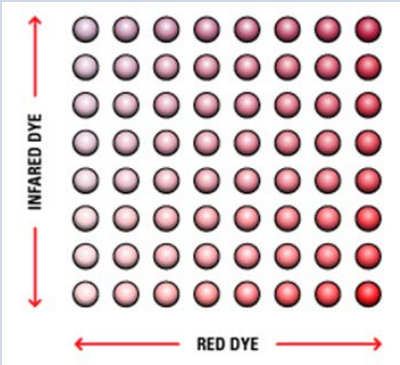


- LABTypeシリーズ
 - SSO,CWD,XRの3種類がある
 - SSOは2桁、CWDとXRは4桁のタイピングキット

商品名	商品コード	梱包単位	商品コード	梱包単位
LABType SSO HLA A Locus	RSSO1A	100 tests	RSO1AT	20 tests
LABType SSO HLA B Locus	RSSO1B	100 tests	RSO1BT	20 tests
LABType SSO HLA C Locus	RSSO1C	100 tests	RSO1CT	20 tests
LABType SSO HLA DRB1	RSSO2B1	100 tests	RSO2B1T	20 tests
LABType SSO HLA DRB3,4,5	RSSO2345	100 tests	RSO2345T	20 tests
LABType SSO HLA DQA1/DQB1	RSSO2Q	100 tests	RSO2QT	20 tests
LABType SSO HLA DPA1/DPB1	RSSO2P	100 tests	RSO2PT	20 tests

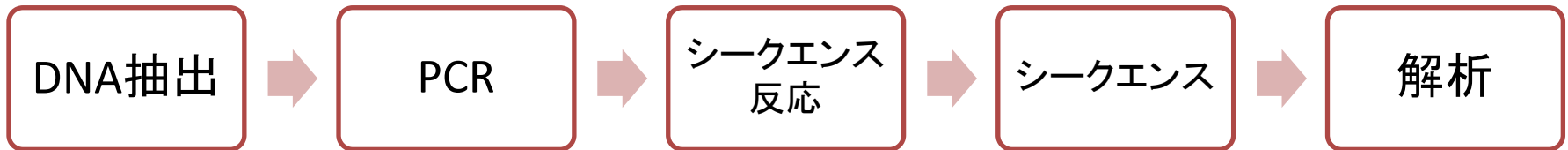
商品名	商品コード	梱包単位	商品コード	梱包単位
LABType CWD Class I A Locus	RSSOW1A	100 test	RSOW1AT	20 test
LABType CWD Class I B Locus	RSSOW1B	100 test	RSOW1BT	20 test
LABType CWD Class I C Locus	RSSOW1C	100 test	RSOW1CT	20 test
LABType CWD Class II DRB1 Locus	RSSOW2B1	100 test	RSOW2B1T	20 test

商品名	商品コード	梱包単位	商品コード	梱包単位
LABType XR Class I A Locus	RSSOX1A	100 test	RSOX1AT	20 test
LABType XR Class I B Locus	RSSOX1B	100 test	RSOX1BT	20 test
LABType XR Class I C Locus	RSSOX1C	100 test	RSOX1CT	20 test
LABType XR Class II DRB1 Locus	RSSOX2B1	100 test	RSOX2B1T	20 test

RSSO法の測定装置 (LABScan/医療機器)

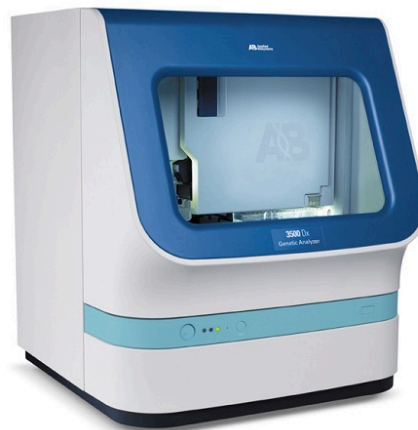
名称		ビーズ数	試薬
LABScan システム		100色 (10 × 10) 	SSOのみ
LABScan 3Dシステム		500色 (10 × 10 × 5) 	SSO,CWD,XR全て 使用可能

SBT(Sequencing Based Typing)法

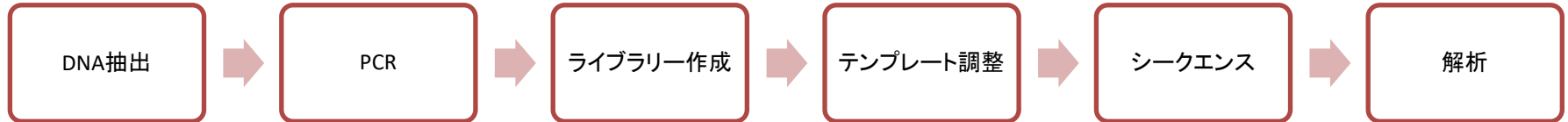


- 高解像度
- 大量検体の際は手間がかかる
- 結果が出るまでに1-2日かかる
- シーケンサーで測定
- 製品名 : SeCore

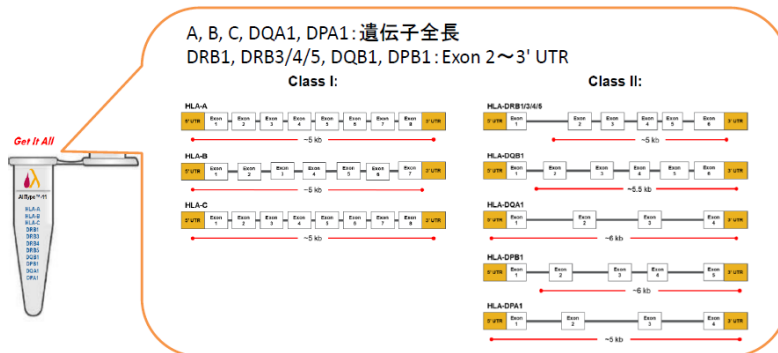
専用解析ソフト: uTYPE



NGS(Next Generation Sequencing)法



- 高解像度(完全タイピング)
- 次世代シーケンサーで測定
- 結果がでるまでに時間がかかる
 - 従来品は2.5日、新商品は2日以内に解析終了
- 製品名 : AllType FASTplex
- 専用解析ソフト : TypeStream Visual



HLAタイピング (Class I)

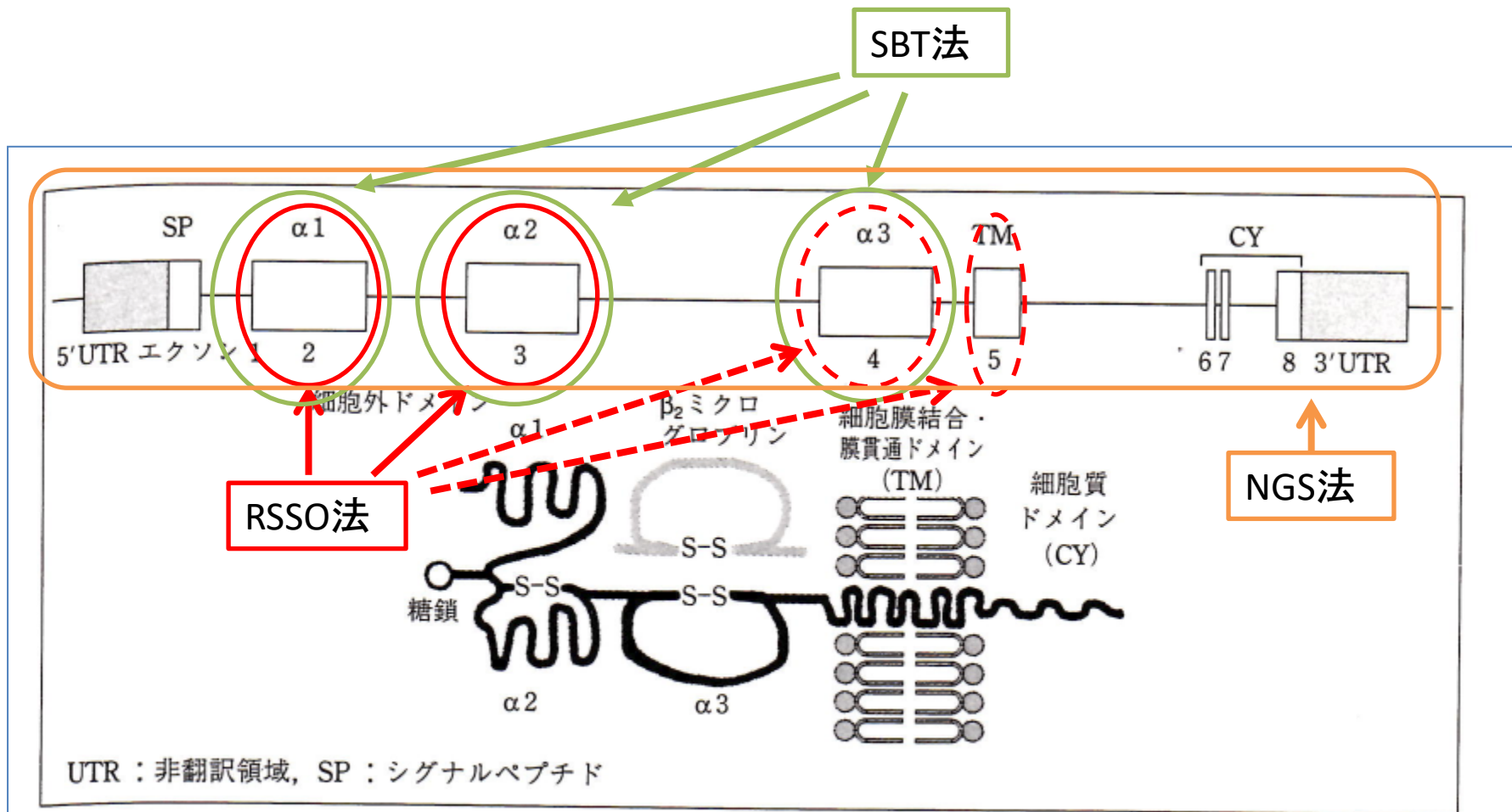
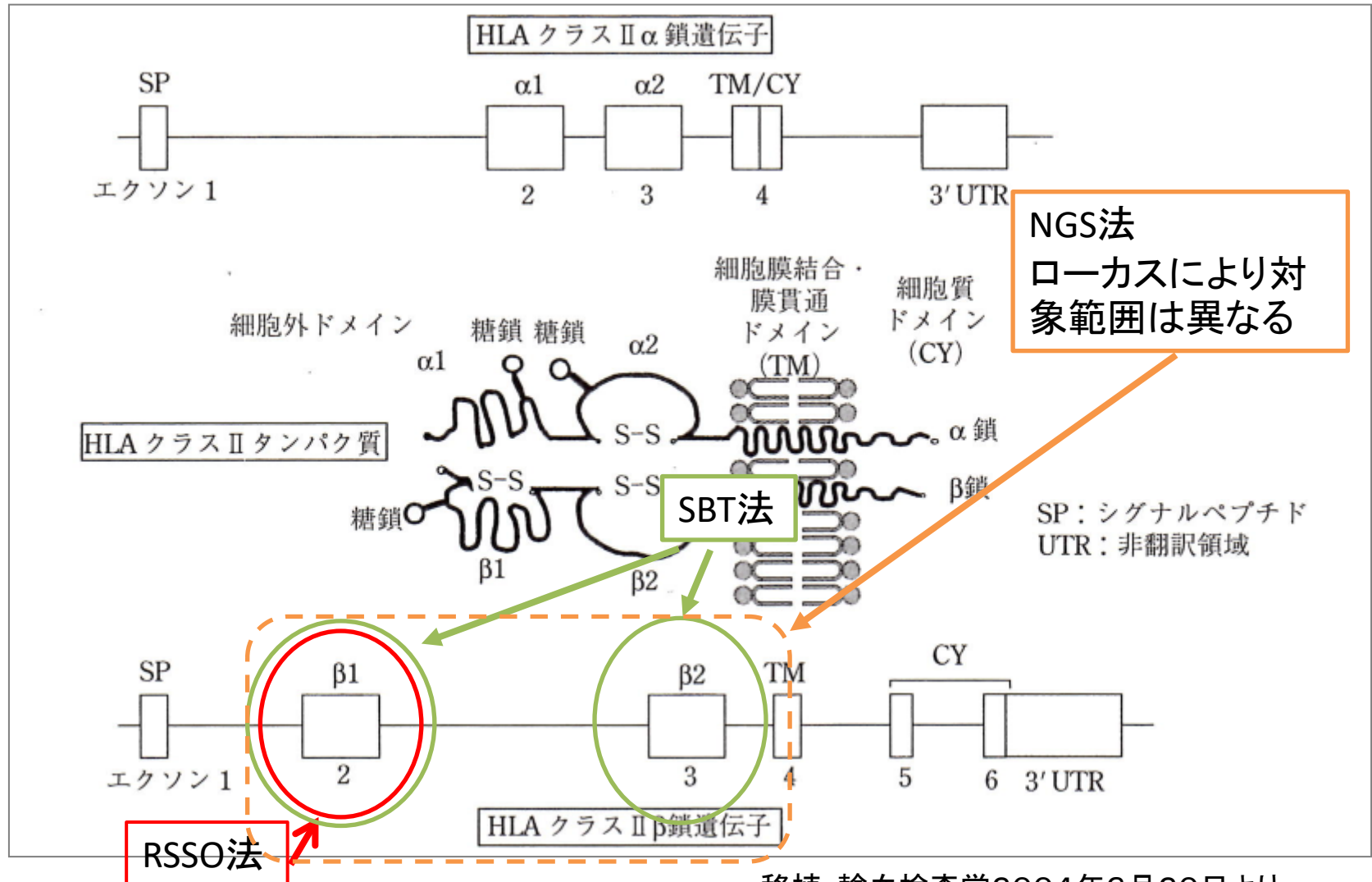


図 2.3 古典的 HLA クラス I 遺伝子構造と分子構造との関連性

HLAタイピング (Class II)



解像度の違い



検査手法	Allele 1	Allele 2
SSP法 (SSPJPN)	XX1:=:24:02/24:02L/24:02Q/24:03/24:04/24:05/24:06/24:07/24:08/24:09N/24:10/24:11N/24:13/24:15/24:17/24:18/24:20/24:21/24:22/24:23/24:25/24:26/24:27/24:28/24:29/24:30/24:31/24:32/24:33/24:34/24:35/24:36N/24:37/24:38/24:39/24:40N/24:41/24:42/24:43/24:45N/24:46/24:47/24:48N/24:49/24:50/24:53/24:54/24:55/24:56/24:58/24:59/24:60N/24:61/24:62/24:63/24:66/24:67/24:68/24:69/24:70/24:72/24:73/24:74/24:75/24:76/24:78/24:79/24:80/24:82/24:83N/24:84N/24:85/24:86N/24:87/24:88/24:89/24:90N/24:91/24:95/24:96/24:97/24:98/24:99/24:100/24:101/24:102/24:103/24:104/24:106/24:107/24:108/24:109/24:110/24:111/24:112/24:113/24:114/24:115/24:116/24:117/24:118/24:119/24:121/24:122/24:123/24:124/24:125/24:126/24:127/24:128/24:129/24:130/24:131/24:132N/24:133/24:134/24:135/24:136/24:137/24:139/24:140/24:141/24:142/24:143/24:144/24:145/24:146/24:147/24:148/24:149/24:150/24:151/24:152/24:153/24:154/24:155N/24:156/24:157/24:158N/24:159/24:160/24:161/24:162/24:163N/24:164/24:165/24:166/24:167/24:168/24:169/24:170/24:171/24:172/24:173/24:174/24:175/24:176/24:177/24:178/24:179/24:180/24:181/24:182/24:183N/24:184/24:185N/24:186/24:187/24:189/24:190/24:192/24:193/24:194/24:195/24:196/24:197/24:198/24:199/24:200/24:201/24:202/24:203/24:204/24:205/24:206/24:207/24:208/24:209/24:210/24:212/24:213/24:214/24:215/24:216/24:217/24:218/24:219/24:220/24:221/24:223/24:224/24:225/24:226/24:227/24:229/24:230/24:231/24:232N/24:234/24:235/24:236/24:237/24:238/24:239/24:240N/24:241/24:242/24:243/24:244/24:245/24:246/24:247/24:248/24:249/24:250/24:251/24:252N/24:253/24:254/24:255/24:256/24:257/24:258/24:259/24:260/24:261/24:262/24:263/24:264/24:265/24:266/24:267/24:268/24:269/24:270/24:271/24:272/24:273/24:274/24:275/24:276/24:277/24:278N/24:279/24:280/24:281/24:282/24:283/24:284/24:285/24:286/24:287/24:288/24:289/24:290/24:292/24:293/24:294Q	XX2:=:33:01/33:03/33:03Q/33:04/33:05/33:06/33:07/33:08/33:09/33:10/33:11/33:12/33:14/33:15/33:16/33:17/33:18/33:19/33:20/33:22/33:23/33:25/33:26/33:27/33:28/33:29/33:30/33:31/33:32/33:33/33:34/33:35/33:36/33:37/33:39/33:40/33:41/33:42/33:43/33:44/33:45/33:46/33:47/33:49/33:50/33:52/33:54/33:55/33:56/33:57/33:58/33:59/33:60/33:62/33:63/33:64/33:65/33:66/33:67/33:68/33:70/33:71/33:72/33:73N/33:74N/33:75/33:76/33:77/33:78/33:79/33:80N/33:81/33:82/33:83/33:84/33:85/33:87/33:88/33:89/33:90/33:91/33:93/33:94/33:95
SSO法 (LABType SSO)	XX1:=:24:02/24:02Q/24:21/24:27/24:40N/24:48N/24:49/24:69/24:70/24:74/24:76/24:78/24:79/24:80/24:83N/24:86N/24:93/24:101/24:105/24:110/24:111/24:114/24:116/24:117/24:118/24:120/24:122/24:123/24:126/24:127/24:128/24:132N/24:135/24:137/24:140/24:141/24:142/24:144/24:147/24:150/24:152/24:153/24:154/24:155N/24:157/24:158N/24:159/24:161/24:163N/24:165/24:166/24:169/24:170/24:171/24:172/24:173/24:175/24:176/24:178/24:179/24:180/24:181/24:183N/24:185N/24:186/24:187/24:192/24:193/24:195/24:196/24:198/24:199/24:202/24:205/24:206/24:209/24:212/24:216/24:217/24:221/24:222N/24:223/24:224/24:225/24:231/24:232N/24:233/24:234/24:235/24:236/24:237/24:238/24:242/24:243/24:244/24:245/24:247/24:249/24:250/24:251/24:253/24:254/24:257/24:258/24:261/24:263/24:264/24:265/24:266/24:267/24:268/24:269/24:270/24:271/24:272/24:275/24:276/24:279/24:280/24:283/24:284/24:286/24:287/24:292/24:295/24:297/24:303N/24:305/24:306/24:311/24:312N	AJAFR:=:33:03/33:03Q/33:06/33:15/33:25/33:31/33:40/33:44/33:74N/33:77/33:78/33:79/33:80N/33:81/33:82/33:84/33:85/33:95
SSO法 (LABType XR)	XX1:=:24:02/24:292/24:295/24:303N/24:306/24:311	GNHZ:=:03/95
NGS	24:02:01:01	33:03:01

抗HLA抗体検査

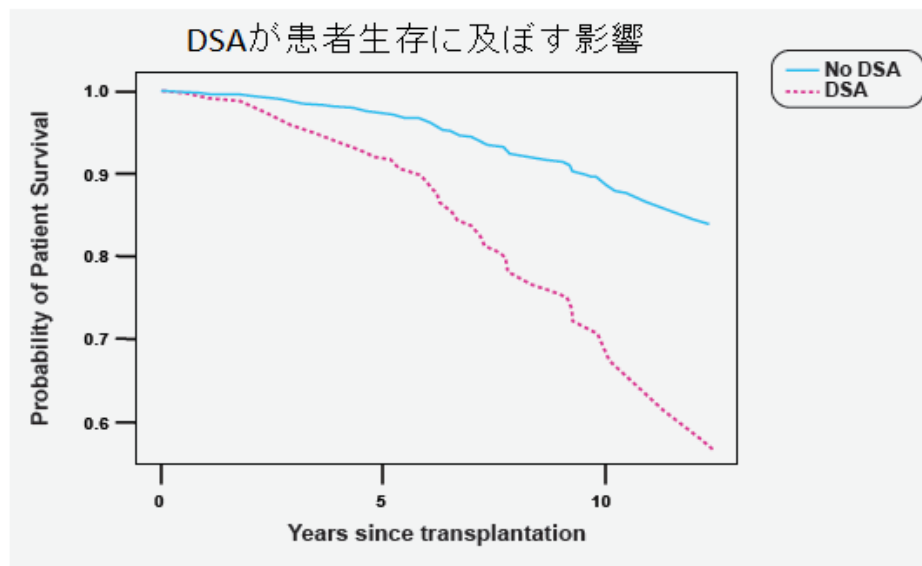
なぜ抗体検査を行うのか

- 移植前
 - 患者の体内にドナーに対する抗体が存在することが移植後の臓器生着に影響を及ぼす
- 移植後
 - DSA(Donor Specific Antibody)の存在は生存率の低下につながる
 - 定期的に抗体検査を行いDSA発現の有無をモニタリングすることが重要

移植前後で抗体の有無を検査することが患者様の予後の改善につながる

DSAとは

- Donor Specific Antibodyの略
- DSAの存在は臓器生着に影響している
- LABScreen Single Antigen試薬により算出されるnMFIの値 (normalized Mean Fluorescence Intensity: One Lambda社) をもとに DSAの有無を議論されることが主流



患者生存率予測曲線は移植後の任意の時点で心移植レシピエントにおける *de novo* DSAが出現した場合とDSA非出現の場合の影響を示している。¹⁷

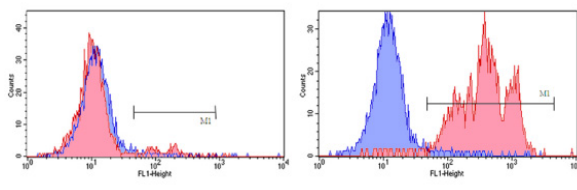
抗HLA抗体検査の歴史

- より大量検体へ
- より高感度へ
- より高精度へ



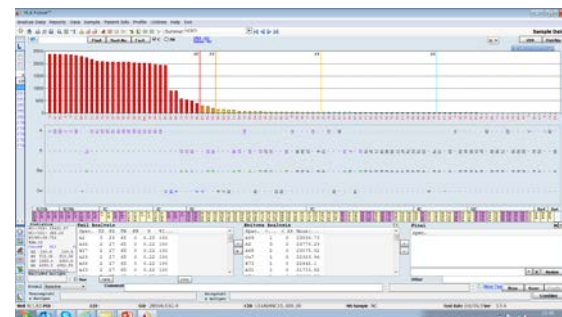
LAT
(ELISA)

LCT
(細胞障害性
試験)

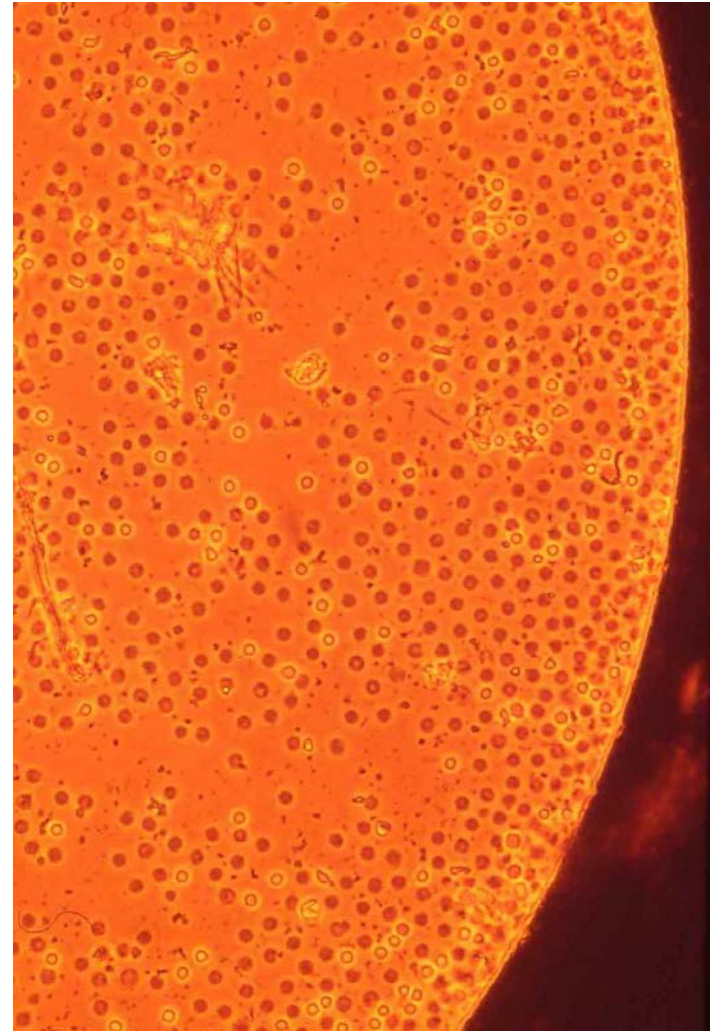
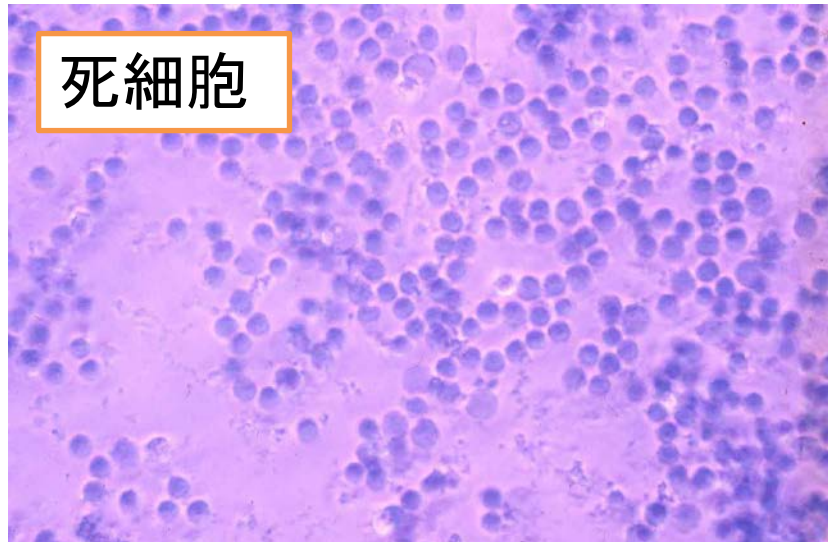
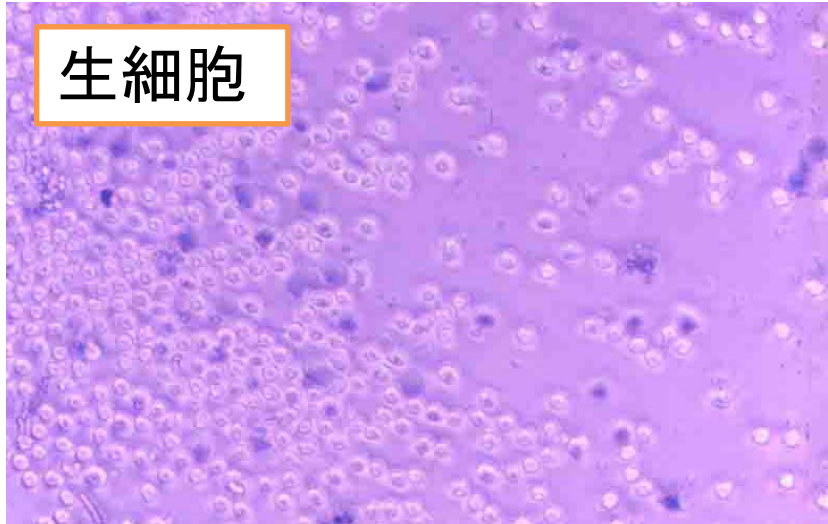


FlowPRA
(フローサイト
メーター)

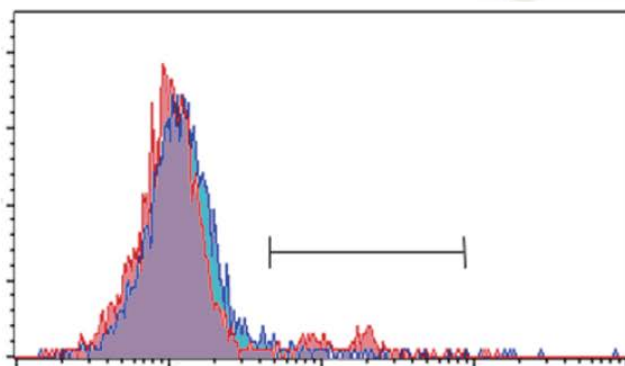
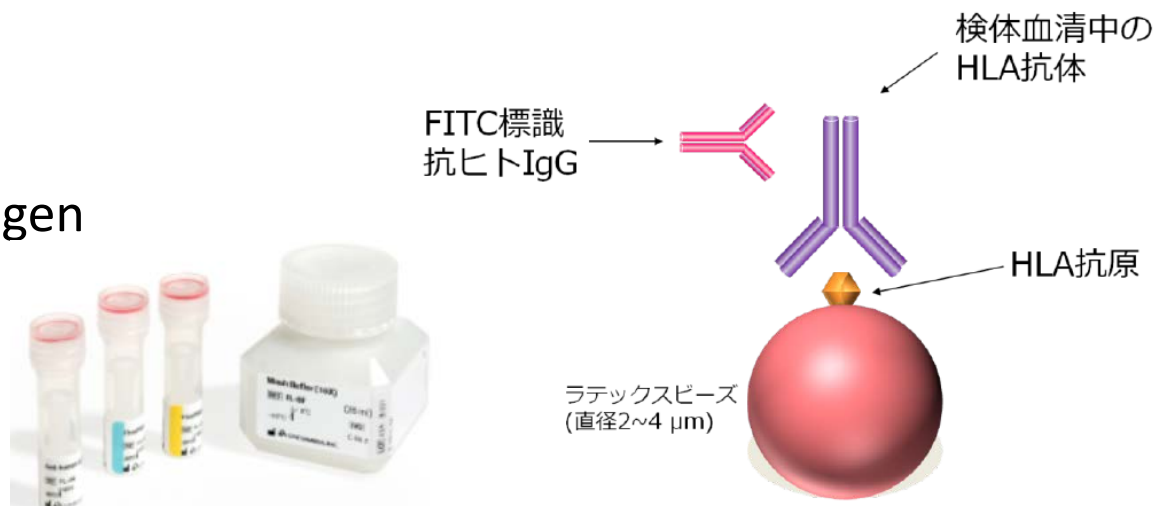
LABScreen
(Luminexビーズ)



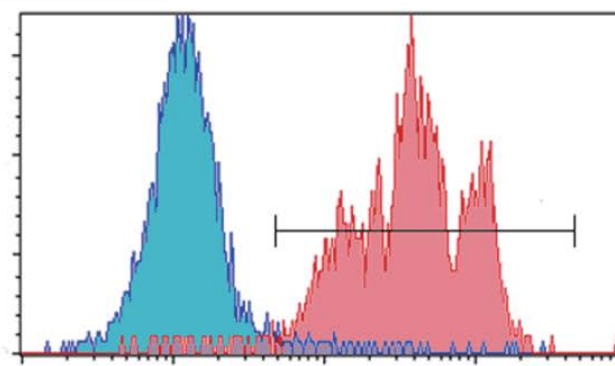
LCT(リンパ球細胞障害試験)



- フローサイトメーターを用いて抗HLA抗体の有無を判断
- 試薬の種類
 - FlowPRA™ Screening
 - FlowPRA™ Single Antigen

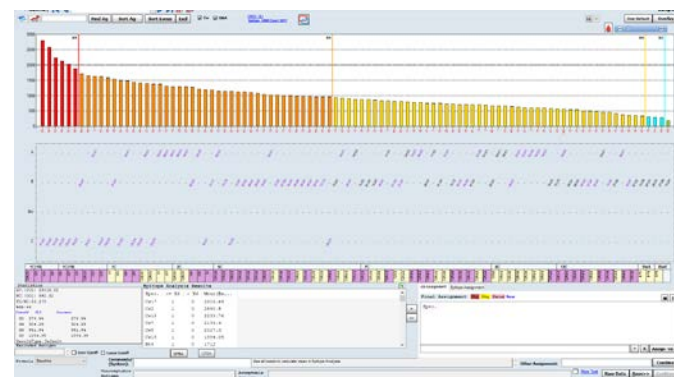
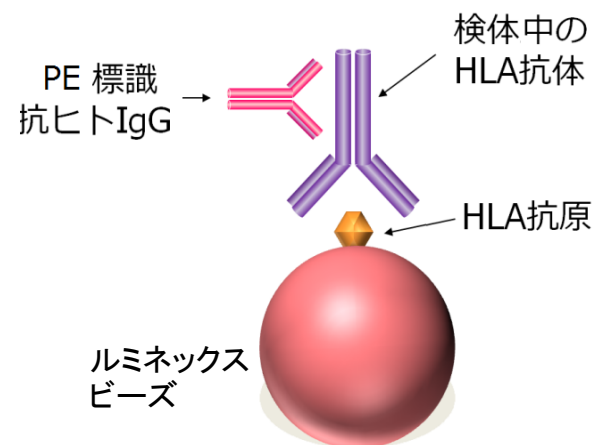


陰性



陽性

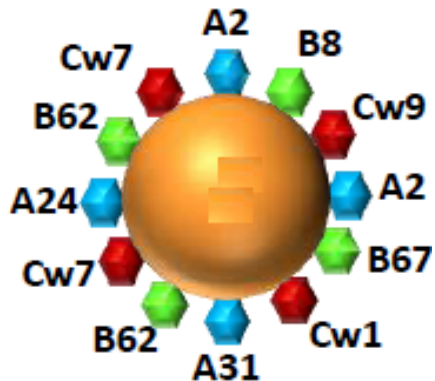
試薬名	目的
LABScreen Mixed	スクリーニング
LABScreen PRA	スクリーニング ある程度の特異性
LABScreen Single Antigen	抗体特異性の同定 DSA(Donor Specific Antibody)の検出 nMFI値の算出
<ul style="list-style-type: none"> LABScreen Single Antigen Supplement LABScreen Single Antigen ExPlex (LABScan3D専用) 	抗体の同定 DSA(Donor Specific Antibody)の検出 nMFI値の算出 日本人に特有なHLA抗原を多く含む



Mixed, PRA, Single Antigenの違い

Mixed

17種ビーズ



Class1: 3パネル/1beads

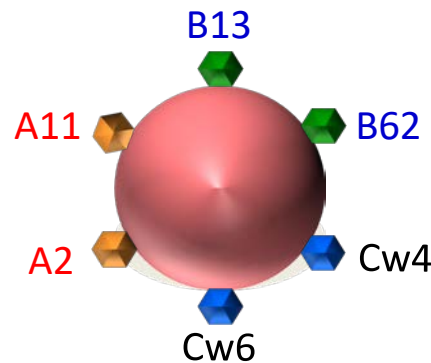
Class2: 5パネル/1beads

細胞株からの抽出抗原

PRA

Class1:55種ビーズ,

Class2:35種ビーズ

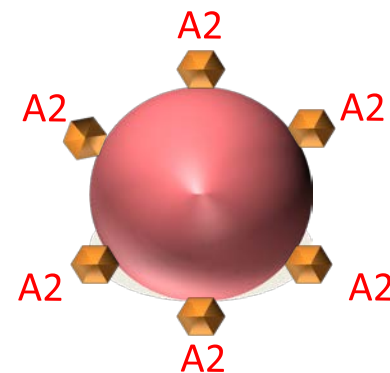


1パネル/1beads

Single Antigen

Class1:97種ビーズ

Class2:95種ビーズ



1抗原/1beads

組換え体からの精製抗原

*1パネル=1人分のハプロタイプ

ExPlex 測定対象アレル Class1

- LABScreen Single Antigen : 97種類
- LABScreen Single Antigen ExPlex : 54種類



LABScreen Single Antigen Class I

A*01:01 A*26:01 A*36:01
 A*02:01 A*29:01 A*43:01
 A*02:03 A*29:02 A*66:01
 A*02:06 A*30:01 A*66:02
 A*03:01 A*30:02 A*68:01
 A*11:01 A*31:01 A*68:02
 A*11:02 A*32:01 A*69:01
 A*23:01 A*33:01 A*74:01
 A*24:02 A*34:01 A*80:01
 A*24:03 A*34:02 A*33:03
 A*25:01

B*27:05 B*15:12 B*40:02 B*50:01 B*58:01
 B*07:02 B*15:13 B*41:01 B*51:01 B*59:01
 B*08:01 B*15:16 B*42:01 B*51:02 B*67:01
 B*13:02 B*18:01 B*44:02 B*52:01 B*73:01
 B*14:01 B*27:08 B*44:03 B*53:01 B*78:01
 B*14:02 B*35:01 B*45:01 B*54:01 B*81:01
 B*15:01 B*37:01 B*49:01 B*55:01 B*82:01
 B*15:02 B*38:01 B*47:01 B*56:01 B*13:01
 B*15:03 B*39:01 B*48:01 B*57:01 B*15:11
 B*15:10 B*40:01 B*46:01 B*57:03 B*40:06

C*01:02 C*07:02
 C*02:02 C*08:01
 C*03:02 C*12:03
 C*03:03 C*14:02
 C*03:04 C*15:02
 C*04:01 C*16:01
 C*05:01 C*17:01
 C*06:02 C*18:02

Classic Kit: 97 SABs



A*01:02 A*02:10 A*26:02
 A*02:05 A*02:18 A*26:03
 A*02:07 A*03:02

B*07:14 B*15:21 B*35:08 B*39:06 B*42:02
 B*15:04 B*15:24 B*35:12 B*39:13 B*48:02
 B*15:06 B*15:27 B*38:02 B*40:03 B*50:02
 B*15:07 B*27:04 B*39:02 B*40:04 B*55:02
 B*15:17 B*27:06 B*39:04 B*40:05 B*55:04
 B*15:18 B*35:02 B*39:05 B*41:02 B*56:03
 B*15:20 B*35:03

C*01:03 C*08:04
 C*02:10 C*12:02
 C*04:03 C*14:03
 C*07:01 C*15:05
 C*07:04 C*16:02
 C*08:02 C*17:03
 C*08:03 C*18:01

ExPlex Kit: 54 SABs

ExPlex 測定対象アレル Class2

- LABScreen Single Antigen : 95種類
- LABScreen Single Antigen ExPlex : 24種類



LABScreen Single Antigen Class II

DRB1*01:01 DRB1*11:01
 DRB1*01:02 DRB1*11:04
 DRB1*01:03 DRB1*12:01
 DRB1*03:01 DRB1*12:02
 DRB1*03:02 DRB1*13:01
 DRB1*04:01 DRB1*13:03
 DRB1*04:02 DRB1*14:01
 DRB1*04:04 DRB1*14:02
 DRB1*04:05 DRB1*14:54
 DRB1*07:01 DRB1*15:01
 DRB1*04:03 DRB1*15:02
 DRB1*08:01 DRB1*15:03
 DRB1*09:01 DRB1*16:01
 DRB1*09:02 DRB1*16:02
 DRB1*10:01

DRB3*01:01
 DRB3*02:02
 DRB3*03:01
 DRB4*01:01
 DRB4*01:03
 DRB5*01:01
 DRB5*02:02

DQB1*02:01 DQA1*02:01 DQB1*06:03 DQA1*01:03
 DQB1*02:01 DQA1*03:01 DQB1*06:04 DQA1*01:02
 DQB1*02:01 DQA1*04:01 DQB1*06:09 DQA1*01:02
 DQB1*02:01 DQA1*05:01 DQB1*03:01 DQA1*03:01
 DQB1*02:02 DQA1*02:01 DQB1*03:01 DQA1*02:01
 DQB1*04:01 DQA1*02:01 DQB1*03:01 DQA1*05:03
 DQB1*04:01 DQA1*03:03 DQB1*03:01 DQA1*05:05
 DQB1*04:02 DQA1*02:01 DQB1*03:01 DQA1*06:01
 DQB1*04:02 DQA1*04:01 DQB1*03:02 DQA1*02:01
 DQB1*05:01 DQA1*01:01 DQB1*03:02 DQA1*03:01
 DQB1*05:02 DQA1*01:02 DQB1*03:02 DQA1*03:02
 DQB1*06:01 DQA1*01:03 DQB1*03:03 DQA1*02:01
 DQB1*06:02 DQA1*01:02 DQB1*03:03 DQA1*03:01
 DQB1*06:02 DQA1*01:01 DQB1*03:03 DQA1*03:02

DPB1*01:01 DPA1*01:03 DPB1*13:01 DPA1*02:01
 DPB1*01:01 DPA1*02:01 DPB1*13:01 DPA1*02:02
 DPB1*02:01 DPA1*01:03 DPB1*13:01 DPA1*03:01
 DPB1*05:01 DPA1*02:02 DPB1*14:01 DPA1*02:01
 DPB1*03:01 DPA1*01:03 DPB1*15:01 DPA1*02:01
 DPB1*03:01 DPA1*01:05 DPB1*17:01 DPA1*02:01
 DPB1*03:01 DPA1*02:01 DPB1*18:01 DPA1*02:01
 DPB1*04:01 DPA1*01:03 DPB1*18:01 DPA1*01:05
 DPB1*04:02 DPA1*01:03 DPB1*18:01 DPA1*01:04
 DPB1*05:01 DPA1*02:01 DPB1*19:01 DPA1*01:03
 DPB1*06:01 DPA1*02:01 DPB1*20:01 DPA1*03:01
 DPB1*06:01 DPA1*01:03 DPB1*23:01 DPA1*01:03
 DPB1*09:01 DPA1*02:01 DPB1*28:01 DPA1*01:05
 DPB1*10:01 DPA1*02:02 DPB1*28:01 DPA1*04:01
 DPB1*11:01 DPA1*01:03 DPB1*11:01 DPA1*02:02
 DPB1*28:01 DPA1*

Classic Kit: 95 SABs

DRB1*04:06 DRB1*08:07
 DRB1*04:07 DRB1*13:02
 DRB1*04:10 DRB1*14:04
 DRB1*04:11 DRB1*14:05
 DRB1*08:02 DRB1*14:06
 DRB1*08:03 DRB1*14:03


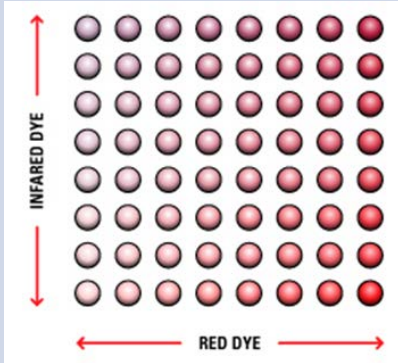


DRB3*02:01
 DRB5*01:02

DQB1*03:19 DQA1*02:01
 DQB1*05:03 DQA1*01:01

DPB1*02:02 DPA1*01:03 DPB1*40:01 DPA1*01:05
 DPB1*26:01 DPA1*03:01 DPB1*85:01 DPA1*01:03
 DPB1*30:01 DPA1*02:01 DPB1*105:01 DPA1*02:01
 DPB1*31:01 DPA1*03:01 DPB1*107:01 DPA1*02:01

ExPlex Kit: 24 SABs

LABScreenの測定装置 (LABScan/医療機器)

名称		ビーズ数	試薬
LABScan システム		100色 (10 × 10) 	ExPlexは使用不可
LABScan 3Dシステム		500色 (10 × 10 × 5) 	全て使用可能

保険収載内容 (2020/4時点)

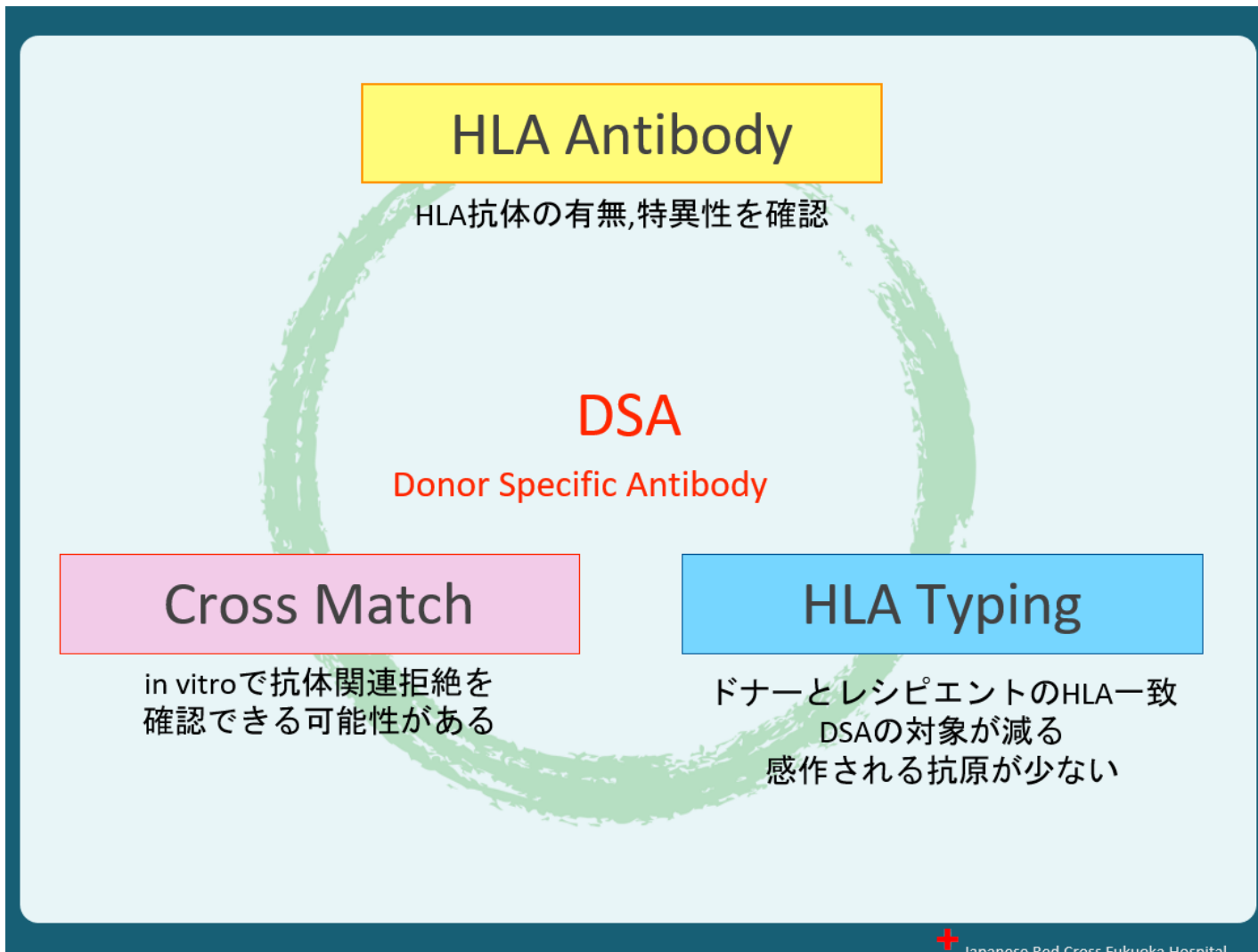
- 臓器移植

実施時期	検査内容	点数
移植前	抗HLA抗体検査	4000点
移植後	スクリーニング検査(抗体の有無を見る)	1000点
	抗体特異性同定検査(スクリーニング検査で陽性の場合のみ、陽性のアレルを同定する)	4850点

- 造血幹細胞移植

 - 移植前に抗HLA抗体検査を実施した場合に4000点

- 全ての検査において、検査方法・試薬の指定はない



付録

CREG、EPITOPE

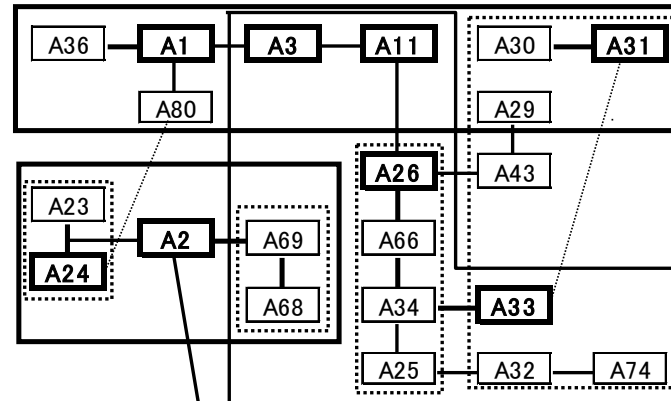
CREG (Cross Reactive Group)

実際に見つかった抗血清の特異性

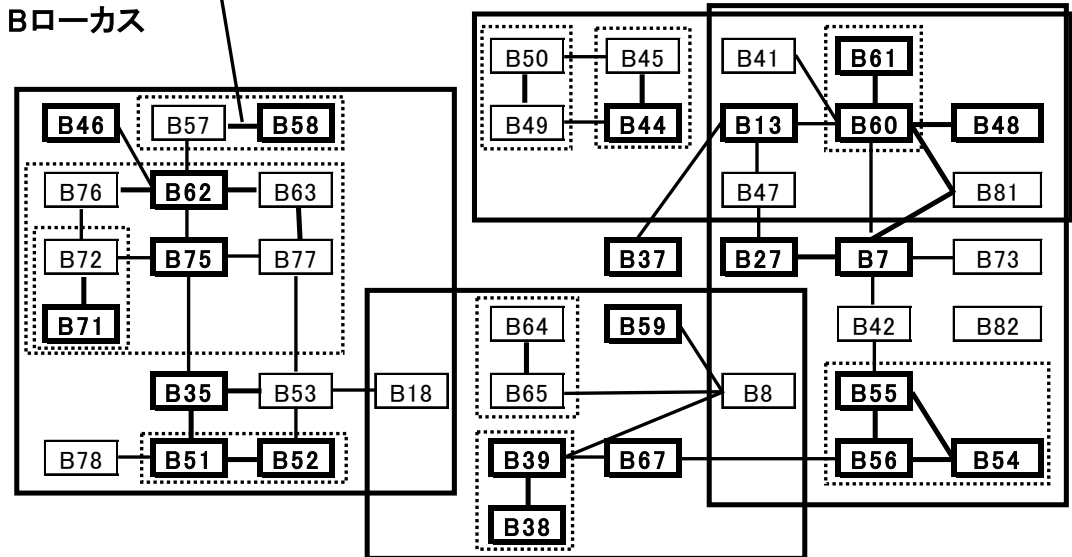
- A1+A36
- A1+A36+A80+A23+A24
- A3+A11
- A30+A31
- A31+A33
- A2+A24
- A2+A68+A69
- A2+B57+B58
- B62+B75
- B62+B57
- B35+B51+B53
- B51+B52
- B38+B39+B67
- B44+B45
- B7+B27
- B7+B60+B48
- B60+B61+B13
- B54+B55
- B55+B56 etc.

整理
統合

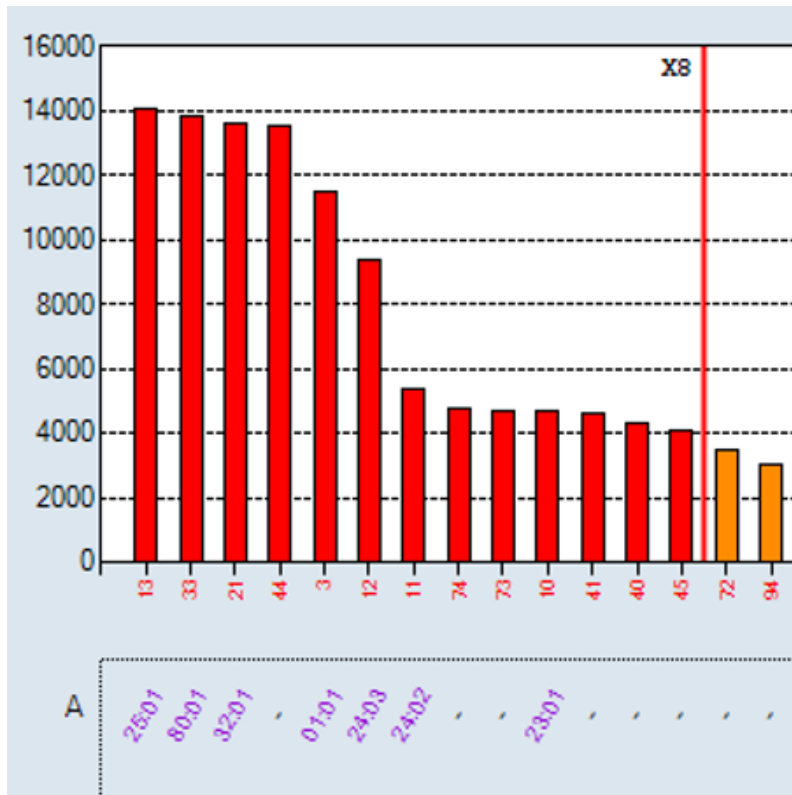
Aローカス



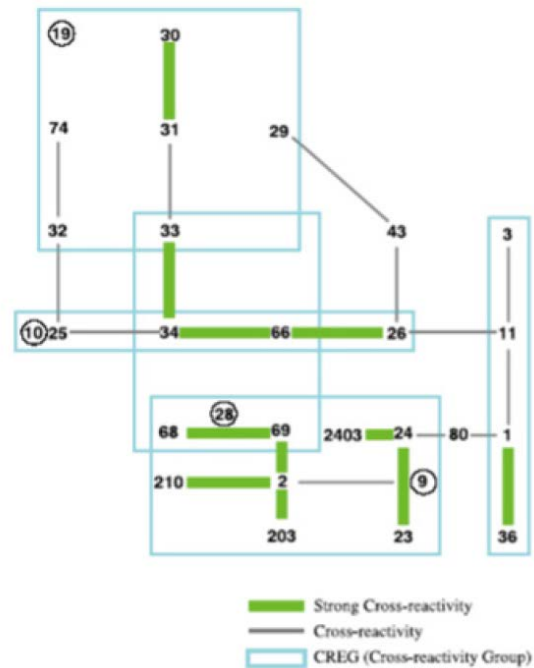
Bローカス



LABScreen Single Antigenの解析画面



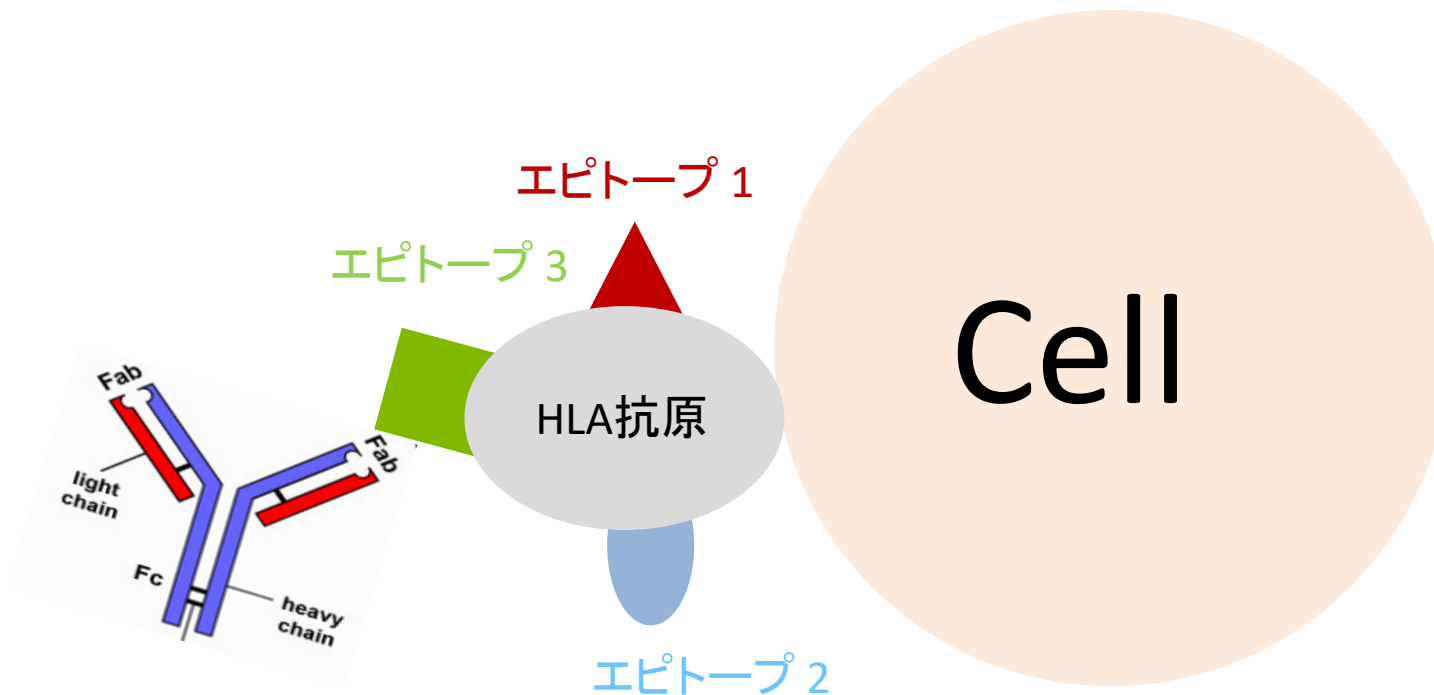
Cross-Reactivity HLA-A Locus



1C(10)		1C(19)				1C							2C							
A25(4)	A26	A29	A30	A31	A32(4)	A33	A74	A1	A36	A80	A43	A23(4)	A24(4)	A3	A11	A23(4)	A24(4)	A68	A69	A2

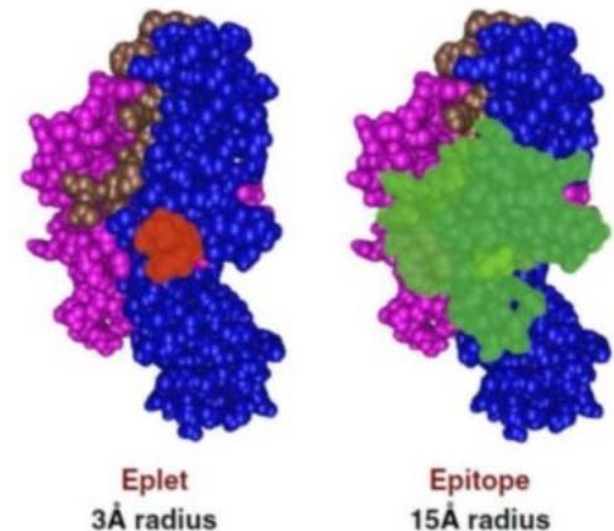
生体内での抗HLA抗体の反応

- 抗HLA抗体はHLA抗原の特異的な構造(エピトープ)に対して産生される
- HLA抗原に結合するのではなく、エピトープに特異的に結合する



Epitope (エピトープ) と Eplet (エプレット)

- 抗体は抗原分子の全体と結合するのではなく、抗原上の数個のアミノ酸を認識して結合
- 特定のアミノ酸配列を中心に、半径15 Å (オームストロング) 内で定義される抗原上の抗体認識部位をエピトープと呼ぶ
 - Functional Epitope (機能的エピトープ) と Structural Epitope (構造エピトープ) に分類される
- HLA 抗原表面上のアミノ酸の3 Å (オームストロング) 程度の範囲内のアミノ酸が Eplet となる
 - Functional Epitope と Eplet はほぼ同じと考えられる
- HLA は異なる抗原で共通するアミノ酸配列を保有するため、一つの抗体が複数の抗原と反応する



CREG

交差反応性グループ

vs

Epitope

抗原決定基

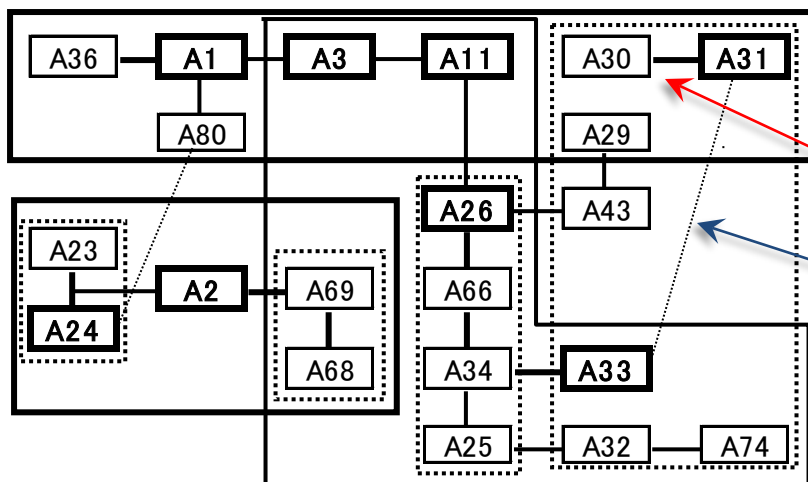


抗体特異性に基づく抗原の分類で、抗原をグループ化して類似性を図式化したもの

抗原のアミノ酸配列に基づく抗体認識部位の分類で、アミノ酸の位置と種類で示す

- 抗体の反応性に基づく分類 ↔ 抗原の設計図に基づく分類
- 旧来からの経験則 ↔ HLA遺伝子解析で明確化
- 実際の反応 ↔ 反応の予測
- 説明のつかない反応もある ↔ 予測どおりに反応しない場合もある

Aローカス



HLA allele	$\alpha 1$ -domain
Position	1112333333344445555666677777788889 37917940123456134824623567034678901230
Consensus	HYFSREADTQFVRF AQRRIQGQERNVHTDVLGTLRGA
HLA-A*01:01	-----K-----M--AN----D
HLA-A*02:01	-----G-K-H-----
HLA-A*11:01	--Y-----Q-----D
HLA-A*24:02	--S-----E-GK--EN-RIALR-
HLA-A*26:01	--Y-----RN-----AN----D
HLA-A*30:01	--S-S-----R-Q-----
HLA-A*31:01	--T-----R-I-----
HLA-A*33:03	--T-----RN-----I-----

56R 73I

* Nakajima F. MHC Vol.13, No2: 2006(一部改変)

CREG
交差反応性グループ

vs

Epitope
抗原決定基



CREG
交差反応性グループ

≡

Epitope
抗原決定基

CREG
交差反応性グループ

~~≡~~

Epitope
抗原決定基

Antigen (抗原) Mismatch

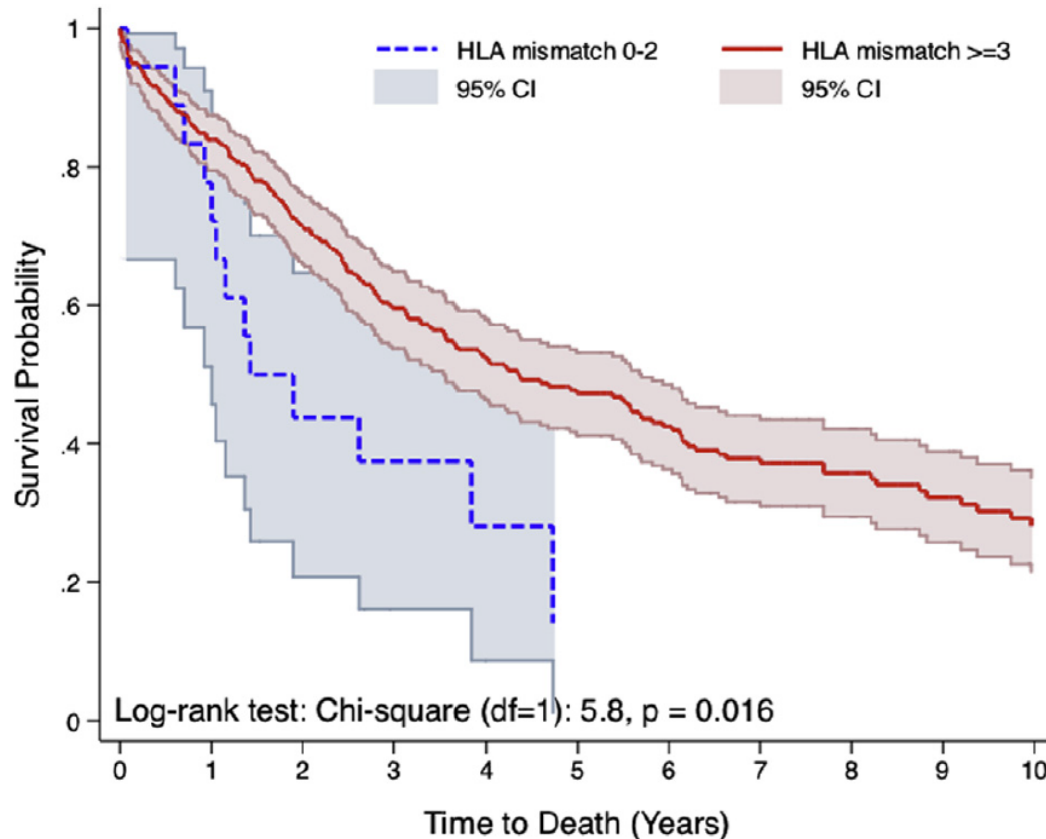
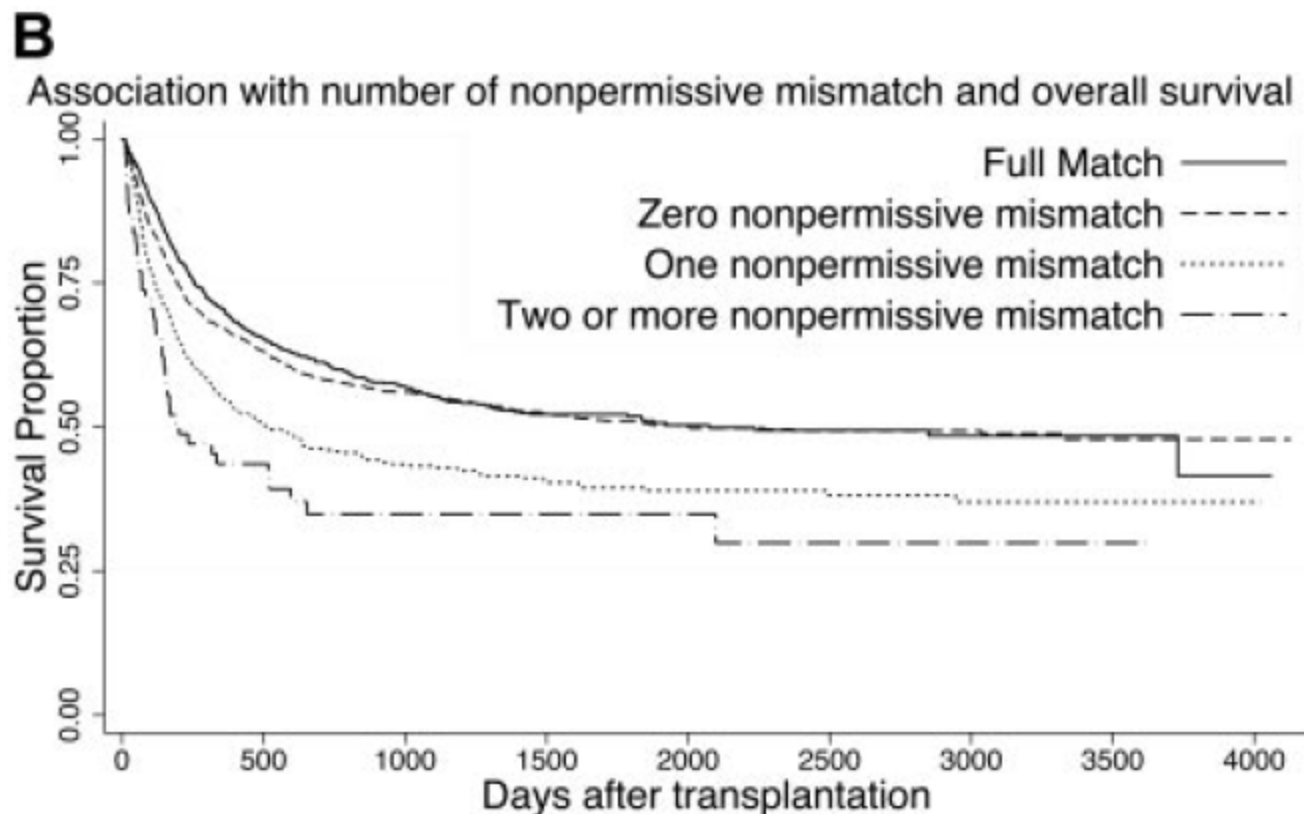


FIGURE 2. Kaplan-Meier survival functions of time to death for children with cystic fibrosis according to human leukocyte antigen (*HLA*) mismatch ≥ 3 versus 0 to 2 ($n = 363$), Log-rank test: χ^2 ($df = 1$): 5.8; $P = .016$. *CI*, Confidence interval.

Allele (アレル) Mismatch

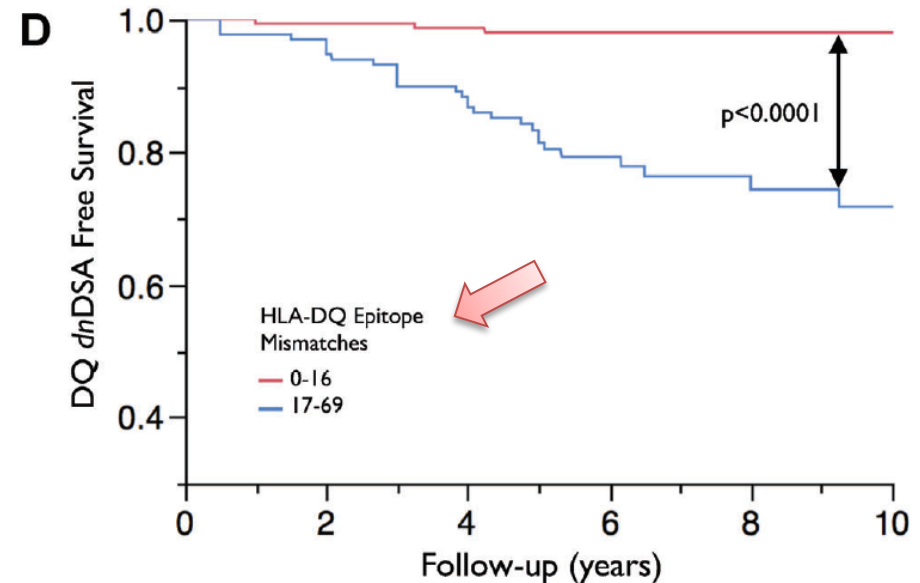
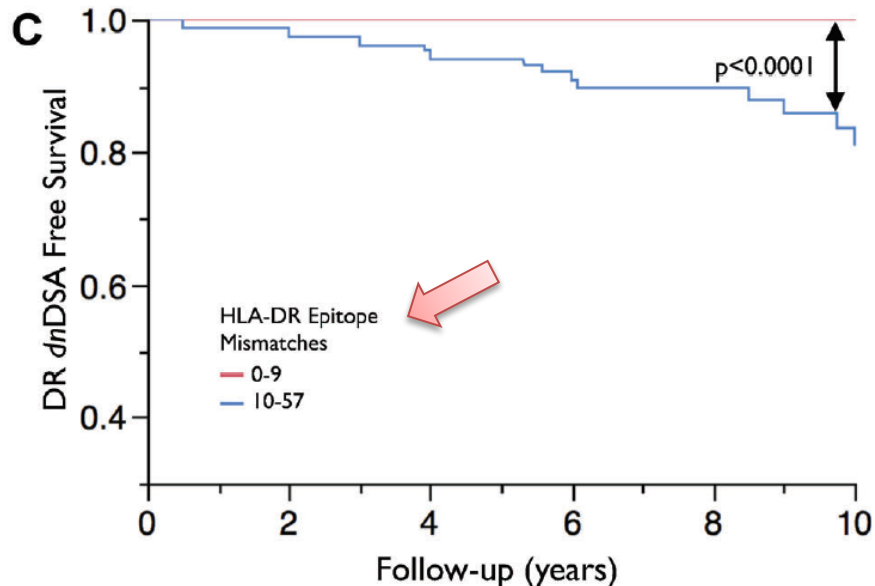
High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism

Takakazu Kawase,¹ Yasuo Morishima,² Keitaro Matsuo,³ Koichi Kashiwase,⁴ Hidetoshi Inoko,⁵ Hiroh Saji,⁶ Shunichi Kato,⁷ Takeo Juji,⁸ Yoshihisa Kodera,⁹ and Takehiko Sasazuki,¹⁰ for The Japan Marrow Donor Program



Epitope (エピトープ) Mismatch

Class II HLA Epitope Matching—A Strategy to Minimize *De Novo* Donor-Specific Antibody Development and Improve Outcomes



HLAMatchmaker

HLAMatchmaker is a structurally based computer algorithm to determine HLA matching at the epitope level. It focuses on epitopes recognized by HLA antibodies and the determination of epitope-based mismatch acceptability for sensitized patients considered for organ transplantation or in need of compatible platelet transfusions. It also explores the application of HLA mismatch permissibility at the epitope level to prevent allosensitization.

This website has several downloadable Excel-based HLAMatchmaker programs for epitope matching and antibody analysis; they use eplet notations and antibody-verified epitopes recorded in the International HLA Epitope Registry website www.epregistry.com.br.

As of June 2016, there are Version 02 updates that include recently antibody-verified epitopes and incorporate additional analysis features. The Education section has now also "HLA Epitopia maps" that can be used as navigational tools in searches for new epitopes recognized by informative antibodies.

More than 150 HLA epitope-related publications can be accessed and the educational component has downloadable PowerPoint presentations and tutorials how to use HLAMatchmaker programs.

All files can be downloaded from this website free of charge.

Access to these files requires you to connect via a registered google account (not necessarily a gmail address).

ご清聴ありがとうございました。

CREGとエピトープの続きは4月17日(土)の
中島様講演会で。
みなさまのご参加をお待ちしております。



Q&A

SSP法製品については、2ローカスのtypingが可能という理解でよいか。



はい、製品によりましては同時に複数のローカスをタイピングすることができます。

例えば、SSPABDRはA,B,DRローカス、SSP1ABはA,Bローカスをタイピングすることができます。

Low Resolution (低解像度) の製品で2桁のタイプを決めた後に、High Resolution (高解像度) のタイピングを行うための、Allele Specific Traysという製品もございます。

<https://www.veritastk.co.jp/sciencelibrary/pickup/hla-dna-ssp.html>

ブロード抗原とスプリット抗原は同じか。

ブロード抗原の中に複数のスプリット抗原が含まれます。

初めに見つかった抗原がブロード抗原で、後日細分化された抗原をスプリット抗原と呼びます。

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	B62
	B*15:11	B75
	B*15:18	B71
B40	D*10:01, D*10:07	D60
Cw3		
DQ3	DQB1*03:01	CQ7
	DQB1*03:02	DQ8
	DQB1*03:03	DQ9

B15=B62+B75+B71です。
B15:ブロード抗原
B62,B75,B71:スプリット抗原

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。

HLAの模式図のスライドの中に、Exon 1の表示がないが、Exon 1は見えない位置なのか。



Exon 1はシグナルペプチド部分の遺伝子を構成しています。
シグナルペプチドは膜タンパク質になるなど、細胞内での移動・役割の目印となる配列部分です。
HLAのExon1はシグナルペプチドであり、移動後は切断され、成熟HLAタンパク質となります。

抗原性が $\alpha 1$ と $\alpha 2$ で決まる場合に、 $\alpha 3$ までタイピングする意義は何か。



$\alpha 3$ の配列の違いにより、第2区域以降に違いが生じます。抗原性(第1区域)の違いはないかもしれませんが、第2区域の違いは重要です。

また、 $\alpha 3$ ドメインに対して産生される抗体もありますので、遺伝子配列を明らかにしておくことに意味があります。

<参考>

$\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ のアミノ酸配列が同じ場合、それはPグループ(またはPコード)という概念でまとめることができます。下記のURLと併せて参照下さい。

http://hla.alleles.org/alleles/p_groups.html

HLAタイピングで4桁の結果出すためには、LABType CWDで十分か。



目的やコストによります。

一般的に臓器移植や造血幹細胞移植ではCWDキットの解像度で十分では、という議論はあります。

ただ、CWDリストには、いくつかの日本人頻度の高いアレルが含まれていないので、ご注意をお願い致します。

今後、CWDリストに日本人の頻度が高いアレルを加えていただくために、日本からの働きかけが必要と考えております。

<参考>

2020年にはCIWD3.0のデータベースがIMGTよりリリースされました。こちらも併せてご確認ください。

<https://www.veritastk.co.jp/hla/glossary/cwd.html>

Class IIは抗原提示細胞のみとなっていますが、なぜ臓器に発現していないのに拒絶と関連しているのか。



臓器にもClass IIを発現する細胞は存在しており、実際に下記のように各臓器での発現量が確認されています。

<https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12920-018-0354-x.pdf>

One LambdaのSSP法と湧永製薬様のSSOPは同じ原理か。



異なります。

湧永製薬様の試薬はRSSO法です。なお、One Lambda社のRSSO法はLABTypeというブランド名です。

<https://www.veritastk.co.jp/sciencelibrary/pickup/hla-dna-labtype.html>

nMFIでの評価は定量検査なのか。

定量検査ではありません。

nMFIは抗HLA抗体価を表す指標として全世界で使用されておりますが、定量性はありません。

抗体価を示す目安の数値ですので、5000以上であれば強陽性、1000-3000であれば弱陽性、程度の目安としてご使用をお願い致します。

抗HLA抗体の陽性・陰性の判断は抗体検査実施の目的(スクリーニングまたは、特異性同定、移植前、移植後、など)や他の臨床情報などと併せてご判断下さい。

β2ミクログロブリンの多型は抗原性に関与しないのか
(タイピングしなくて良いのか)。



B2ミクログロブリンはHLA分子のような多様性はありません。
よって抗原性には関与しないと考えられておりますので、タイピングの対象領域に含まれておりません。

<参考>

HLAの多様性(アレル数)に関しては下記も参照下さい。

<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

ビーズに結合しているClass I抗原にβ2ミクログロブリンは含まれているか。



はい、含まれております。

B2ミクログロブリンが存在しないと、HLA Class I分子が正常な構造を保つことができないためです。

LABScreenの全ての製品 (Mixed、PRA、Single Antigen) において、生体内と同じ立体構造を保った抗原がビーズに結合しております。

各試薬の陽性カットオフ値について、メーカーの見解を知りたい。



大変恐れ入りますが、カットオフ値を明確に規定しておりませんので、各施設様で検討して頂いているのが現状です。

慣習的にLABScreen MixedはNBG Ratioが1.5、Single AntigenはnMFIが1000前後をカットオフとしてご使用頂いている施設様が多い印象はあります。

特にLABScreen Single Antigenの場合は、カットオフ値を設定していただいた場合も、DSAの発現を見落とさないために、必ずカットオフ値前後のビーズの確認をお願い致します。

細胞抽出株の抗原と組み換え体からの精製抗原は、
どちらが生体内に近い反応なのか。



細胞抽出株の方が、どちらかといえば生体内と近い反応になります。

抗原の製造方法は異なりますが、どちらも生体内に存在するHLA抗原と同じ立体構造を保っておりますので、抗体検査試薬としての性能に影響はありません。

DQ抗原に対する抗体は、DQA1とDQB1の組み合わせで考えるべきか。



クラスIIは α 鎖と β 鎖が会合して存在しておりますので、 α 鎖のみ、または、 β 鎖のみに対して抗体が産生される可能性は低いと考えられております。

日本人頻度の高いDQA1ローカスとDQB1ローカスの連鎖の組み合わせがありますので、そのような情報も判定時に参考にして頂ければと思います。

(2021/4/17の中島様の講演会におきまして、本件に関連した内容を講演して頂く予定となっております)

スクリーニング検査と抗原特異性検査の特異性が一致しない場合の基本的な考え方を知りたい。



一概にお答えは出来ませんが、スクリーニング検査は抽出抗原、特異性検査はリコンビナント抗原ですので、反応性の違いがある場合がございます。

また一般的には特異性検査の方が感度が高いので、結果の相違が起こる場合があります。

スクリーニング検査(LABScreen MixedやLABScreen PRA)は抗体の有無を見るためのみの検査です。スクリーニング検査の結果をもとに抗体の特異性を判定することは行わないでください。

N(ヌルアレル)というのはHLAが発現していないということか。



はい、発現していない遺伝子をN(ヌル)と呼びます。

遺伝子としては存在しますが発現しておりませんので、移植医療においてNアレルを把握しておくことは大変重要です。

最低限タイピングが求められるローカスは何か。抗体検査をしているとDQA1やDPの抗体の評価に悩みます



理想は全てのローカスです。

*Preformed*または*de novo*のDQ, DPに対する抗体がDSAになり得るかを判断するためにはタイピング情報がないと判断ができません。しかし、コスト等の問題より、頻度やハプロタイプ、連鎖などからDQ, DPなどを推測してDSAを判断することも可能ではあります。(そのような運用をされている施設様もいらっしゃいます)

一般的には、臓器移植の場合はA, B, C, DR, DQのタイピングを行っている施設が増えているように思います。

クラス I の内因性ペプチドとクラス II の外来性ペプチド(貪食と抗原提示)を再度詳しく説明してほしい。



スライドP16(Class IとClass IIの役割)をご確認下さい。

<ご注意>

当日のWebinarの中で、ウイルスなどは外来なのでClass IIによって表現されるとお伝えしましたが誤りです。

ウイルスは細胞に感染して細胞内で自己タンパク質を産生します。細胞内で産生されたタンパク質を表現するのはClass I分子ですので、ウイルスの膜タンパク質ペプチドなどはClass IIによって表現されます。