



HLA検査に必要な最低限 のHLA知識

(1) HLAの基礎

2021/1/23

ベリタスWeb講演会

中島文明

- 2021/1/23(土)
 - 13:00-13:05 オープニング
 - 13:05-13:45 講演1
 - 13:45-13:55 休憩
 - 13:55-14:35 講演2
 - 14:35-15:00 Q&A
- 講演会終了後Remo
 - 開始後30分で終了

HLA検査に必要な最低限のHLA知識

(1) HLAの基礎

頻度の考え方

ハプロタイプ

DRとDQの連鎖

クラスIIの α 鎖と β 鎖

(2) CREGとEpitope

(3) HLA検査とは

HLAの基礎知識

HLAの局在と構造（クラス I & II 分子、H-L鎖、 α - β 鎖）

HLA分子の機能（CD8キラーT、CD4ヘルパーT、NK、細胞性免疫、液性免疫）

HLA特異性と表記（抗原型、遺伝子型、表記法）

HLA検査（HLA型検査、抗体検査、クロスマッチ）

資料(日本語で読めるHLAの書籍・資料)

HLA検査 「臨床検査法提要」第35版 PP.1056-1076 金原出版

HLAについて 日本組織適合性学会 公式サイト

<http://jshi.umin.ac.jp/abouthla/index.html>

教育講演テキストなど 日本組織適合性学会誌 J-STAGE

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/mhc/26/2/_contents/-char/ja/

造血細胞移植のためのHLAガイドブック 日本骨髄バンク 公式サイト

https://www.jmdp.or.jp/documents/file/04_medical/hla_guidebook20190510.pdf

「移植・輸血検査学」 (改訂中) 講談社サイエンティフィック

頻度の考え方

頻度 用語の再確認

ゲノム Genome	遺伝子と染色体の総称 (Gene Chromosome)		
染色体 Chromosome	遺伝子を保持する生体物質		
遺伝子 Gene	主にDNA塩基配列にコードされる遺伝情報で 生体の機能を発現・維持するひとつの単位		
遺伝子座 Locus	染色体上の遺伝子の位置		
遺伝子型 Genotype	} 同一遺伝子上で発現する2対※の型 (ホモ、ヘテロ)		
表現型 Phenotype			
<u>遺伝子型頻度</u> Genotype frequency	遺伝子型の頻度	「GF」	?
<u>表現型頻度</u> Phenotype frequency	表現型の頻度	「PF」	?
対立遺伝子 Allele	同一の機能を有する2対※それぞれの遺伝子		
<u>遺伝子頻度</u> Gene frequency	} 対立遺伝子それぞれの頻度	「GF」	?
<u>対立遺伝子頻度</u> Allele frequency		「AF」	
抗原 Antigen	遺伝情報に基づく発現物質		
<u>抗原頻度</u> Antigen frequency	抗原それぞれの頻度	「PF」	?

※ヒトの場合

頻度 用語の再確認

ゲノム Genome

染色体 Chromosome

遺伝子 Gene

遺伝子座 Locus

遺伝子型頻度
Genotypeの組合せ別頻度

表現型頻度
Phenotypeの組合せ別頻度

B*07:02 B*52:01

B7 B52

遺伝子頻度・対立遺伝子頻度
Gene, Alleleそれぞれの頻度

抗原頻度
Antigenそれぞれの頻度

HLAの対立遺伝子は共顕性(優性)であり、対立遺伝子ごとに抗原発現する
「GF」遺伝子型頻度→ 遺伝子頻度、「PF」表現型頻度→ 抗原頻度、
さらに区別のため「GF」→「AF」対立遺伝子頻度の用例が多い

頻度 例) 10名のHLA遺伝子型

個体 No.	遺伝子型 Genotype	
1	A*02:01	A*02:01
2	A*02:01	A*02:01
3	A*02:01	A*02:01
4	A*02:01	A*11:01
5	A*02:01	A*11:01
6	A*02:01	A*11:01
7	A*02:01	A*11:01
8	A*02:01	A*11:01
9	A*11:01	A*11:01
10	A*11:01	A*11:01

遺伝子型別集計 Genotype 組合せ別集計

		n
A*02:01	A*02:01	3
A*02:01	A*11:01	5
A*11:01	A*11:01	2
total		10

遺伝子型頻度 Genotype frequency

%
30%
50%
20%
100%

HLAは顕性(優性)・潜性(劣性)の遺伝形質に依存せず共顕性(優性)であることに加え、著しい多型性のためヘテロ接合型の組合せが膨大になる。したがって、「A*02:01-A*11:01型が何%?」のような頻度分布はあまり意味をもたない。ただし、HWEの検証(後述)で必要となる。

頻度 例) 10名のHLA遺伝子型

個体 No.	遺伝子型 Genotype	
1	A*02:01	A*02:01
2	A*02:01	A*02:01
3	A*02:01	A*02:01
4	A*02:01	A*11:01
5	A*02:01	A*11:01
6	A*02:01	A*11:01
7	A*02:01	A*11:01
8	A*02:01	A*11:01
9	A*11:01	A*11:01
10	A*11:01	A*11:01

それぞれの対立遺伝子を
保有する人数の集計

	n
A*02:01	8
A*11:01	7
total	15

対立遺伝子の
個体別頻度

	%
A*02:01	80%
A*11:01	70%
total	150%

A*02:01を保有する人数、A*11:01を保有する人数の頻度。これはある一定の意味はありそうだが total 150%と妙なことになる。homo/heteroの処理が不十分なためGenotype/Phenotype frequencyでもなくAllele frequencyとも異なる。

頻度 例) 10名のHLA遺伝子型

個体 No.	遺伝子型 Genotype	
1	A*02:01	A*02:01
2	A*02:01	A*02:01
3	A*02:01	A*02:01
4	A*02:01	A*11:01
5	A*02:01	A*11:01
6	A*02:01	A*11:01
7	A*02:01	A*11:01
8	A*02:01	A*11:01
9	A*11:01	A*11:01
10	A*11:01	A*11:01

対立遺伝子別集計

	n
A*02:01	11
A*11:01	9
total	20

対立遺伝子頻度

Allele frequency
とHWEの検証

%	HWE*
55%	0.3025
45%	0.495
100%	1

A*02:01 allele、A*11:01 allele それぞれの頻度。
 ※ハーディー・ワインベルグ平衡 (HWE: Hardy-Weinberg equilibrium) を検証する必要がある。

ハーディー・ワインベルグ平衡

(HWE: Hardy-Weinberg equilibrium)

HWE推測値とGF実測値が大幅に乖離していないことを確認

Allele	AF	HWE 推測値		GF 実測値
A*02:01	0.55	0.3025	A*02:01 AFの二乗	A*02:01 A*02:01 0.3
		0.495	A*02:01 AF × A*11:01 AF × 2	A*02:01 A*11:01 0.5
A*11:01	0.45	0.2025	A*11:01 AFの二乗	A*11:01 A*11:01 0.2
total	1	1		total 1

ハーディー・ワインベルグの法則（原理）が成立する条件

世代を超えて遺伝子頻度と遺伝子型頻度が一定

- 1：大規模集団であること
- 2：雌雄間で自由交配（任意交配）
- 3：新たな突然変異が生じない
- 4：他の集団間と遷移がない
- 5：自然選択（遺伝子間の適応度）に影響されない

頻度 高頻度アレルの実態



高頻度アレル（参考アレル、みなし）判定の根拠は???

日本骨髄バンク

Aカテゴリー HLA-A,B,C,DR 座のホモ・ヘテロで判定可能な AF \geq 0.1%

Bカテゴリー HLA-A,B,C,DR 座のヘテロのみで判定可能な AF \geq 0.005%

JSHI標準化委員会表記法

確定アレル ambiguityなしに第4区域まで特定できるHLAアレル

推定アレル HLA-A,B,C,DR 座のAF \geq 0.001%、DQ, DP 座のAF \geq 0.02%

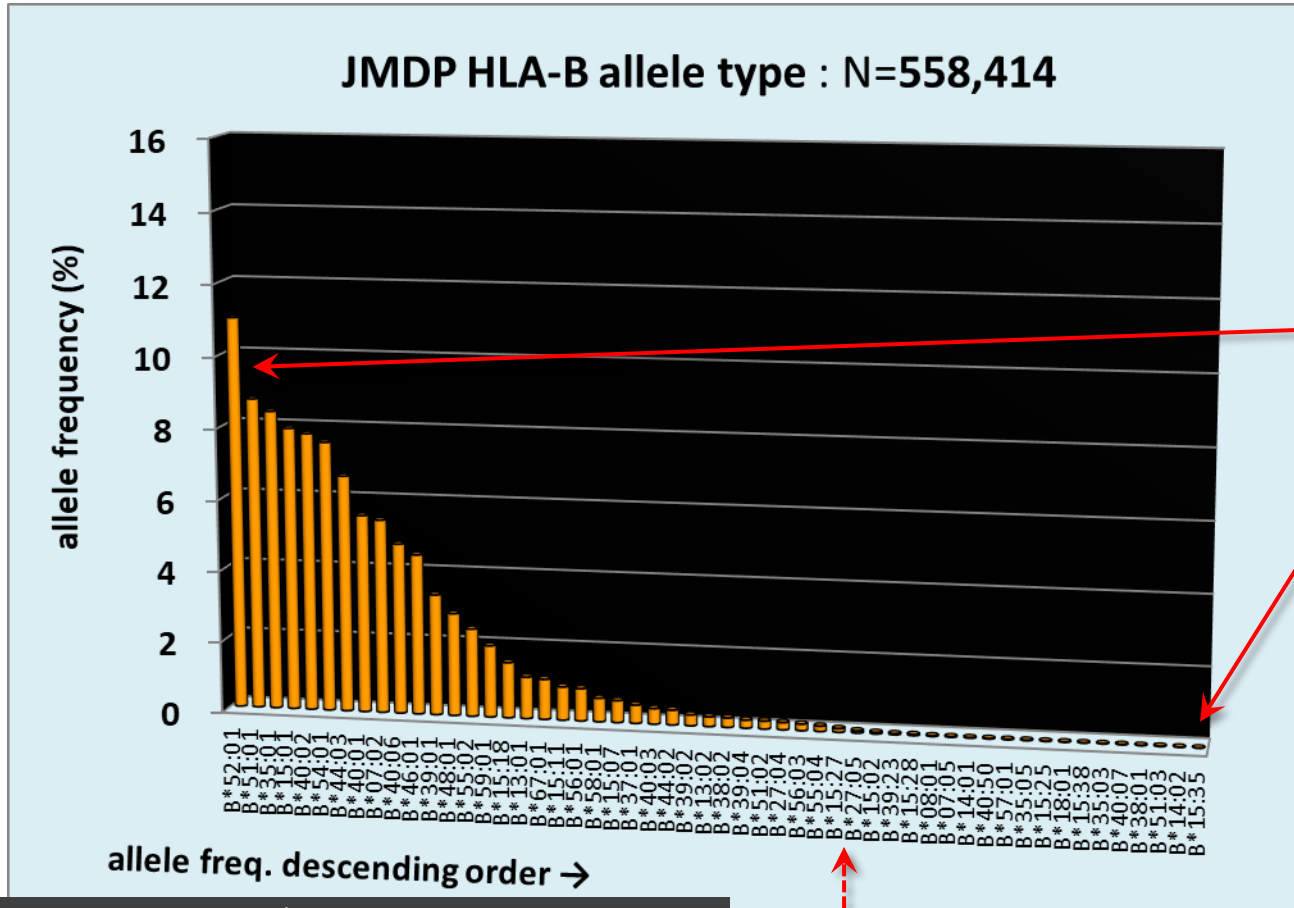
HLAタイピング試薬

LABType HLA-A,B,C,DR 座のAF \geq 0.001%

WAKFlow 日本骨髄バンクABカテゴリー準拠（日赤用、一般用で対象アレル異なる）

参考：AF0.1%(1/500人), AF0.005%(1/10,000人), AF0.001%(1/50,000人)

頻度 高頻度と低頻度の境界？



造血幹細胞移植情報サービスで公開しているHLA遺伝子頻度のうち最も多型に富むHLA-B座を対象とし、遺伝子頻度の高い順にグラフ化。(AF<0.001% : 除外)

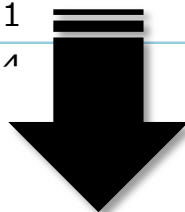
<https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/files/gf-b.pdf>

B*55:04	0.150%
B*15:27	0.106%
B*27:05	0.064%
B*15:02	0.044%

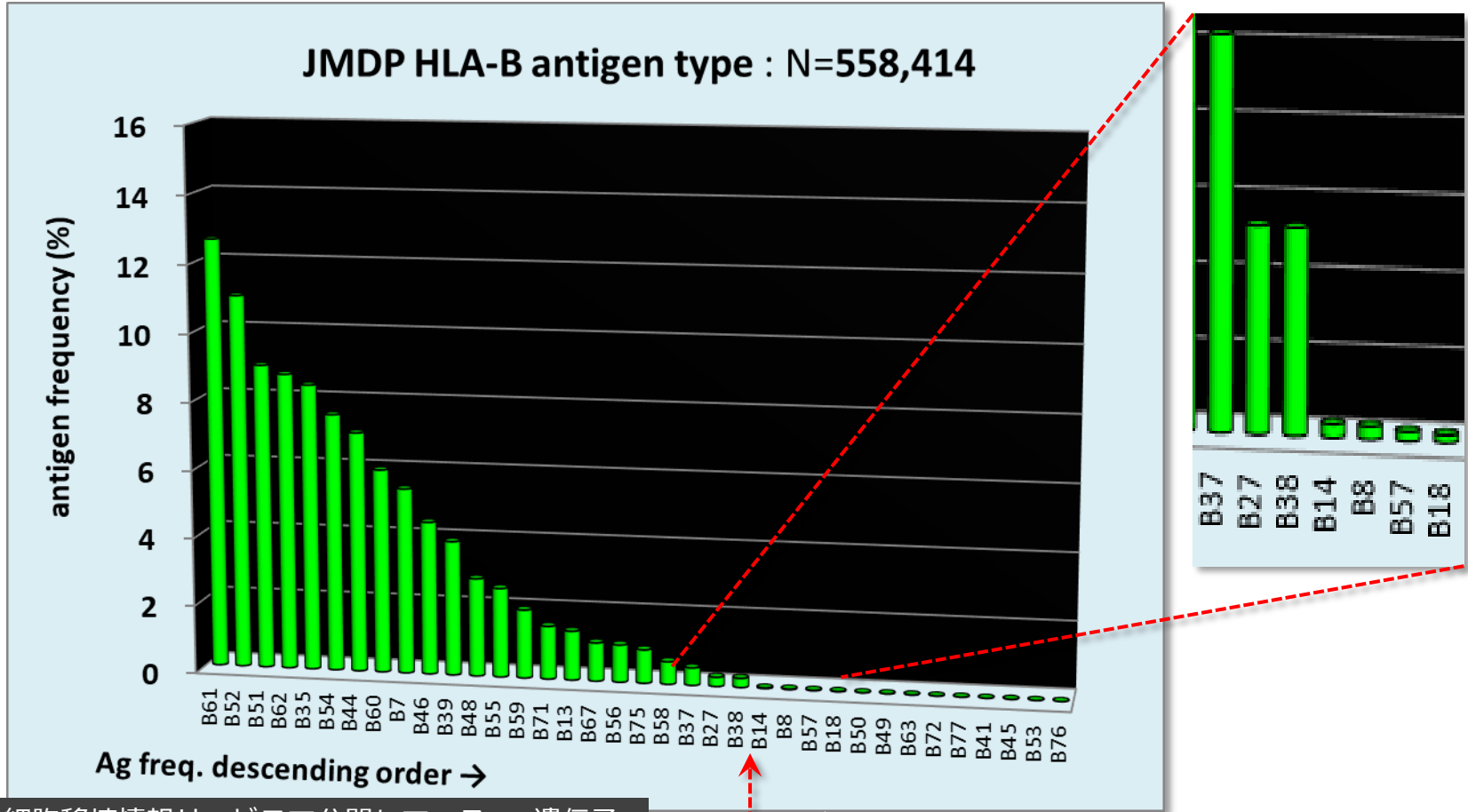
頻度 高頻度と低頻度の境界？

遺伝子頻度0.001%以上を抗原別に括ってまとめる！

Allele	遺伝子頻度 (%)	HLA	抗原頻度 (%)
B*07:02	5.451	B7	5.467
B*07:05	0.016		
B*08:01	0.017	B8	0.017
B*13:01	1.176	B13	1.451
B*13:02	0.275		
B*14:01	0.013	B14	0.018
B*14:02	0.005		
B*18:01	0.009	B18	0.010
B*18:02	0.001		
B*27:04	0.205	B27	0.272
B*27:05	0.064		
B*27:06	0.002		
B*27:11	0.001		
B*35:01	0.101		



頻度 高頻度と低頻度の境界？



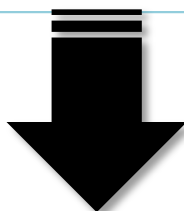
造血幹細胞移植情報サービスで公開しているHLA遺伝子頻度のうち最も多型に富むHLA-B座を対象とし、抗原頻度の高い順にグラフ化。(AF<0.001% : 除外)
<https://www.bs.jrc.or.jp/bmcd/donorregistrant/files/gf-b.pdf>

B27 0.272%
 B38 0.271%
 B14 0.018%
 B8 0.017%

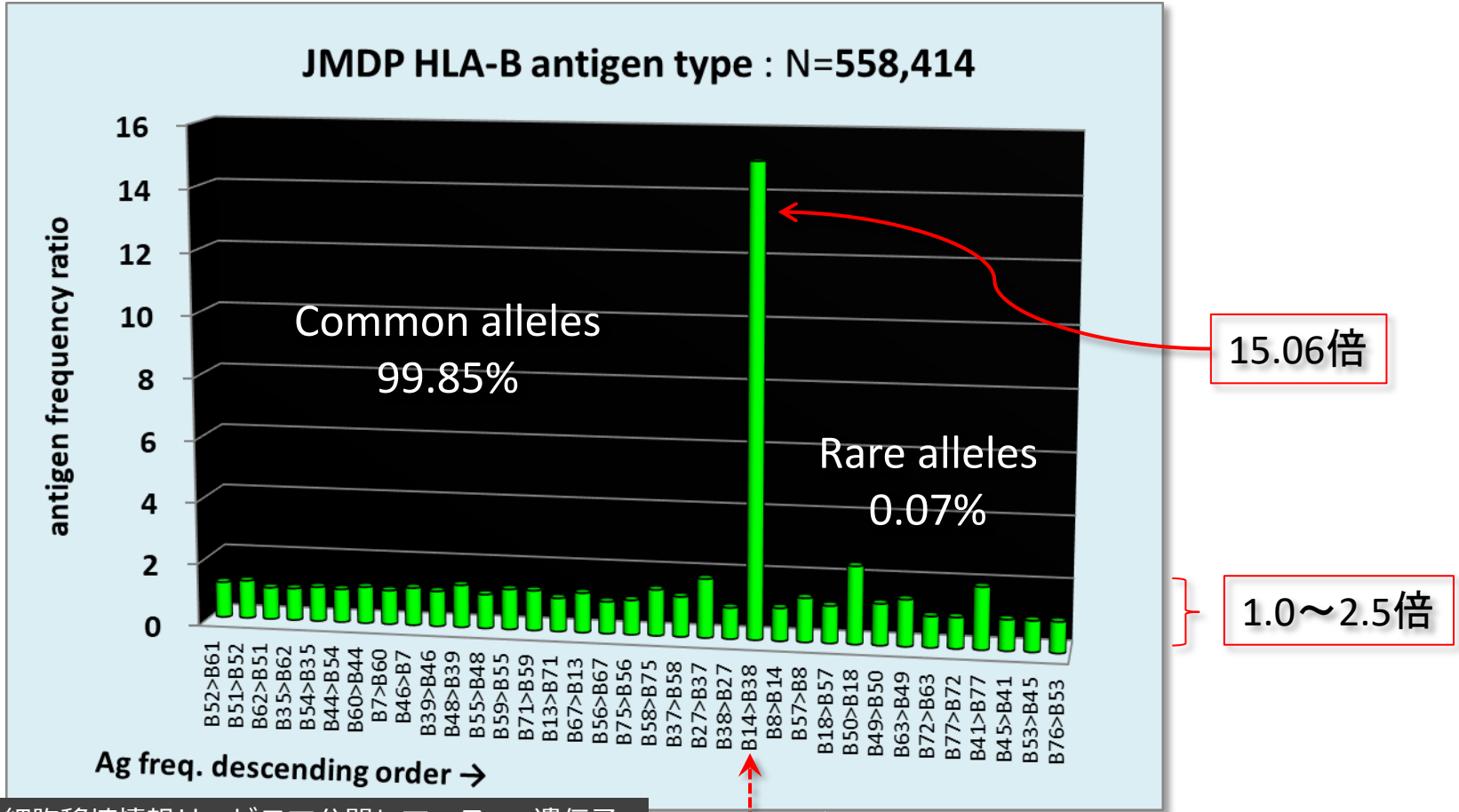
頻度 高頻度と低頻度の境界？

抗原頻度の高い順に直近上位の頻度が何倍になるかを算出

No.	抗原	抗原頻度 (%)		Increasing ratio
1	B61	12.624	B52>B61	1.15
2	B52	10.993	B51>B52	1.23
3	B51	8.971	B62>B51	1.03
4	B62	8.727	B35>B62	1.03
5	B35	8.432	B54>B35	1.11
6	B54	7.583	B44>B54	1.07
7	B44	7.071	B60>B44	1.18
8	B60	6.002	B7>B60	1.10
9	B7	5.467	B46>B7	1.21
10	B46	4.507	B39>B46	1.14
11	B39	3.963	B48>B39	1.37
12	B48	2.891	B55>B48	1.10
13	B55	2.620		



頻度 高頻度と低頻度の境界？



造血幹細胞移植情報サービスで公開しているHLA遺伝子頻度のうち最も多型に富むHLA-B座を対象とし、抗原頻度の高い順に直近上位の頻度が何倍になるかを算出した。(AF<0.001% : 除外)

<https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/files/gf-b.pdf>

B27	0.272%
B38	0.271%
B14	0.018%
B8	0.017%

頻度 Common vs Rare alleles



Bローカス

Common alleles (AF \geq 0.1%) 34 alleles ;23 antigens

Rare alleles (AF < 0.1) 239 alleles

AF < 0.1% & \geq 0.005%	19 alleles
AF < 0.005% & \geq 0.001%	33 alleles
AF < 0.001%	187 alleles

→ 日本人Rare alleleと外国人Common alleleが混在

→ うち69 alleleは、日赤で登録したNew allele

B*51:07:02, B*54:21(AF=0.001), other 67 alleles(AF<0.001)

0.1%

*B*52:01 B*51:01 B*35:01 B*15:01 B*40:02 B*54:01 B*44:03 B*40:01
 B*07:02 B*40:06 B*46:01 B*39:01 B*48:01 B*55:02 B*59:01 B*15:18
 B*13:01 B*67:01 B*15:11 B*56:01 B*58:01 B*15:07 B*37:01 B*40:03
 B*44:02 B*39:02 B*13:02 B*38:02 B*39:04 B*51:02 B*27:04 B*56:03
 B*55:04 B*15:27*

0.005%

*B*27:05 B*15:02 B*39:23 B*15:28 B*08:01 B*07:05 B*14:01 B*40:50
 B*57:01 B*35:05 B*15:25 B*18:01 B*15:38 B*35:03 B*40:07 B*38:01
 B*51:03 B*14:02 B*15:35*

0.001%

*B*15:26N B*50:01 B*15:21 B*35:08 B*49:01 B*15:05 B*15:13 B*15:17
 B*27:06 B*35:02 B*35:64 B*55:01 B*55:10 B*56:05 B*15:03 B*15:12
 B*15:46 B*18:02 B*27:11 B*35:11 B*35:51 B*39:05 B*40:11 B*40:52
 B*41:01 B*45:01 B*48:03 B*51:06 B*51:07 B*53:01 B*54:21 B*55:12
 B*56:04*

<0.001%

*B*07:04 B*07:06 B*07:07 B*07:09 B*07:56 B*07:57 B*07:66 B*07:92
 B*07:100 B*07:124 B*07:155 B*13:07N B*13:13 B*13:36 B*14:03
 B*15:04 B*15:06 B*15:08 B*15:10 B*81:01 **total 187 alleles***

LABType CWD

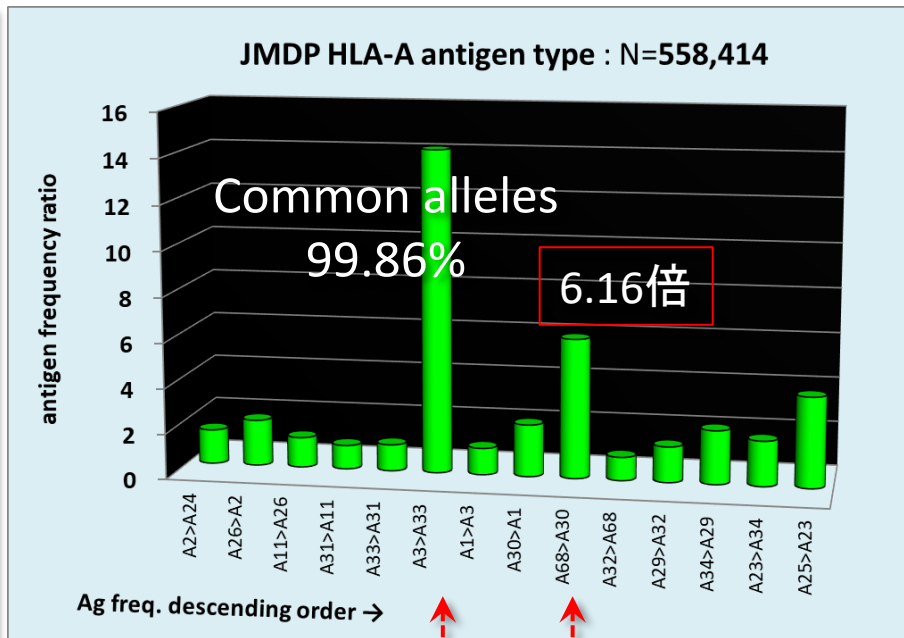
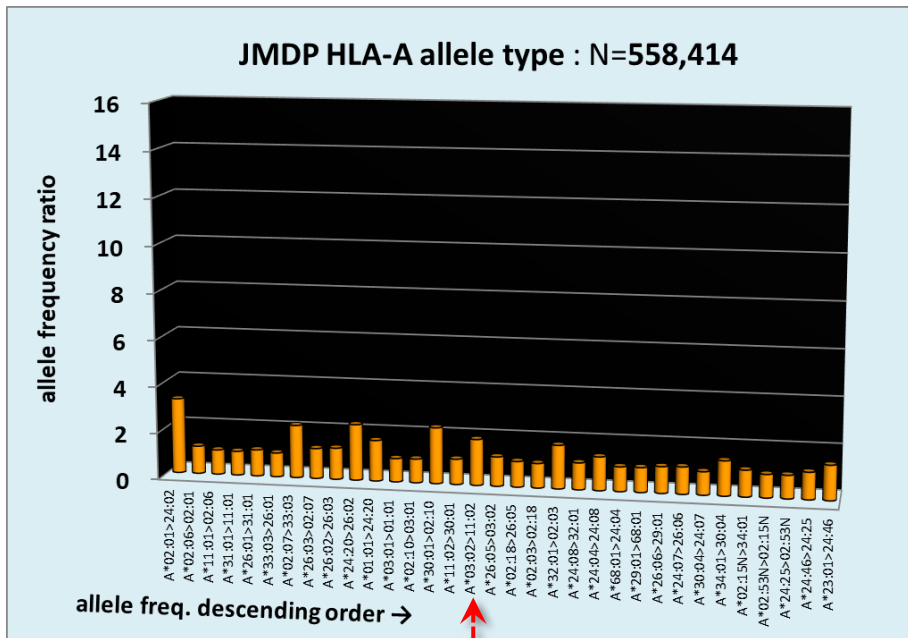
LABType CWD

LABType XR

NGS

頻度 高頻度と低頻度の境界？

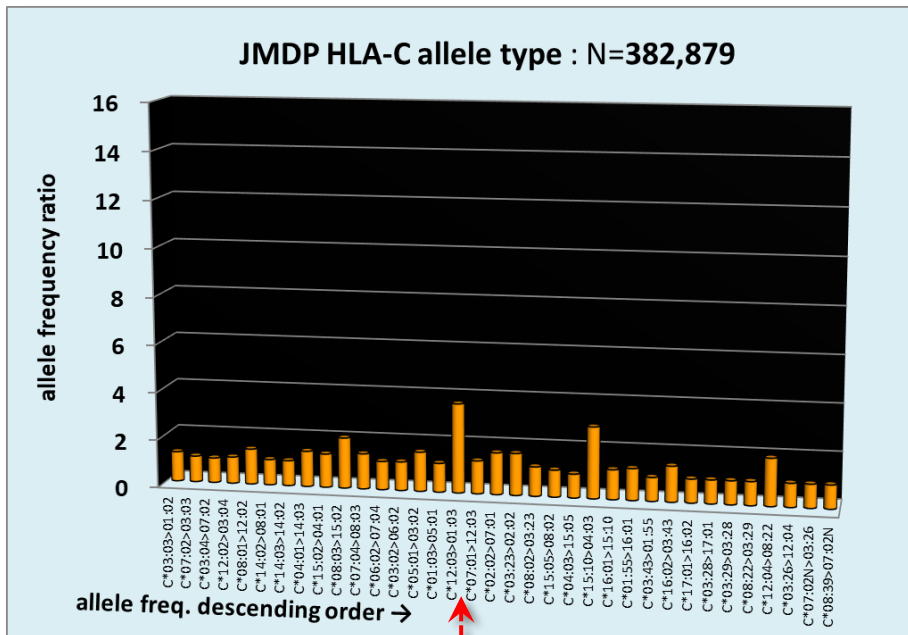
HLA-A locus



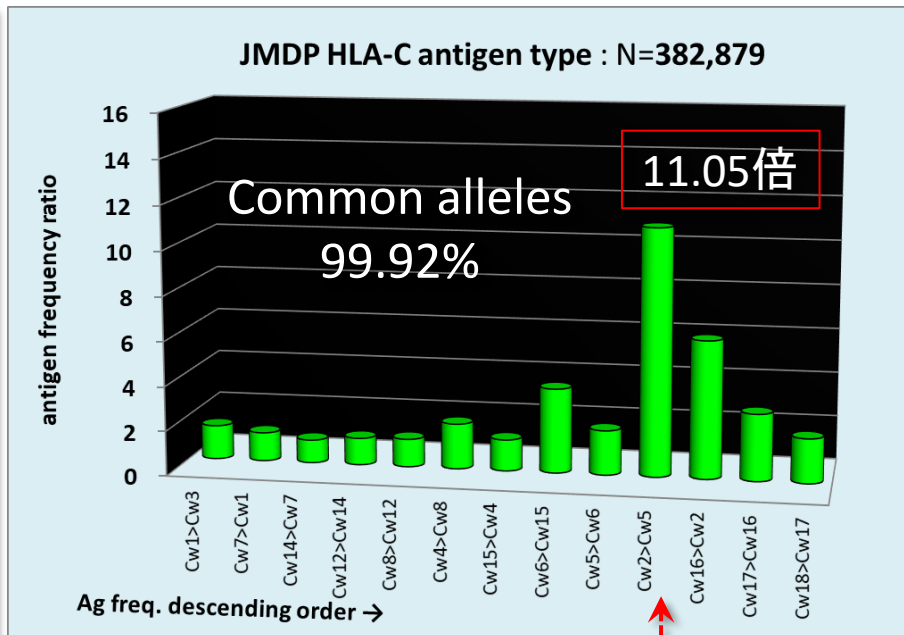
A33 7.377%
A3 0.518%
A1 0.440%
A30 0.191%
A68 0.031%

頻度 高頻度と低頻度の境界？

HLA-C locus



0.1%

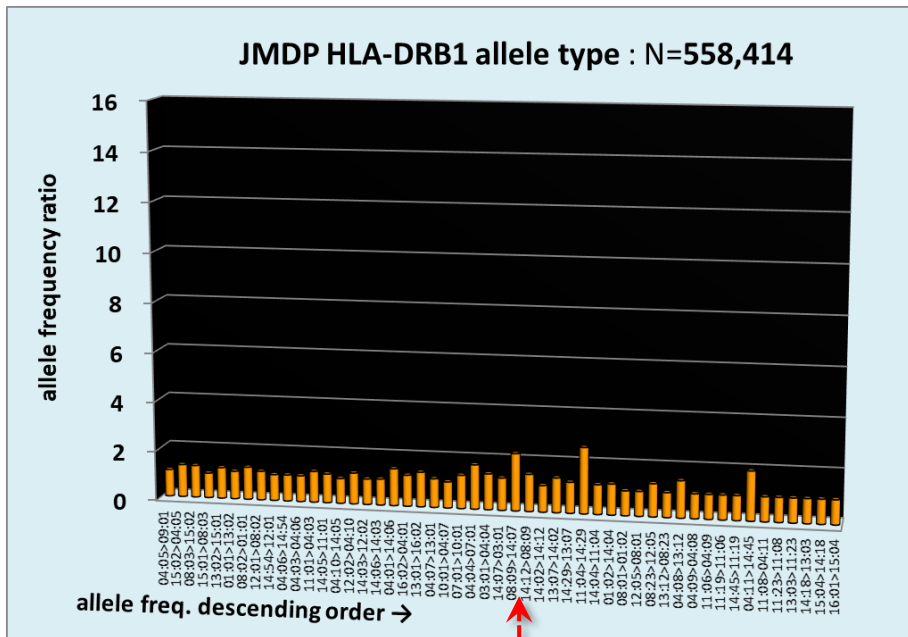


Cw6 0.817%
Cw5 0.409%
Cw2 0.037%
Cw16 0.006%

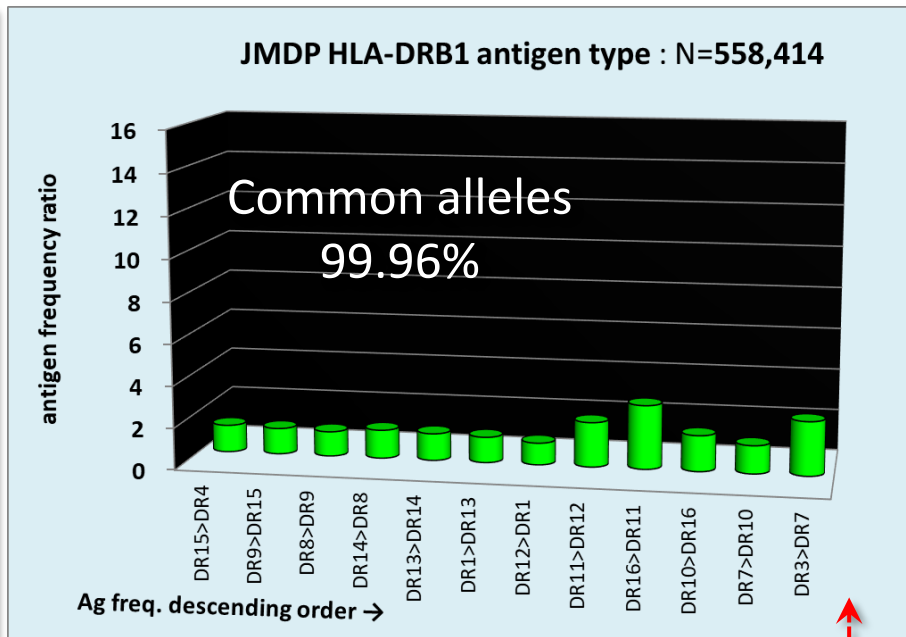
0.1%

頻度 高頻度と低頻度の境界？

HLA-DRB1 locus



0.1%



抗原の多型が少ないため
0.1%以下の検出がない

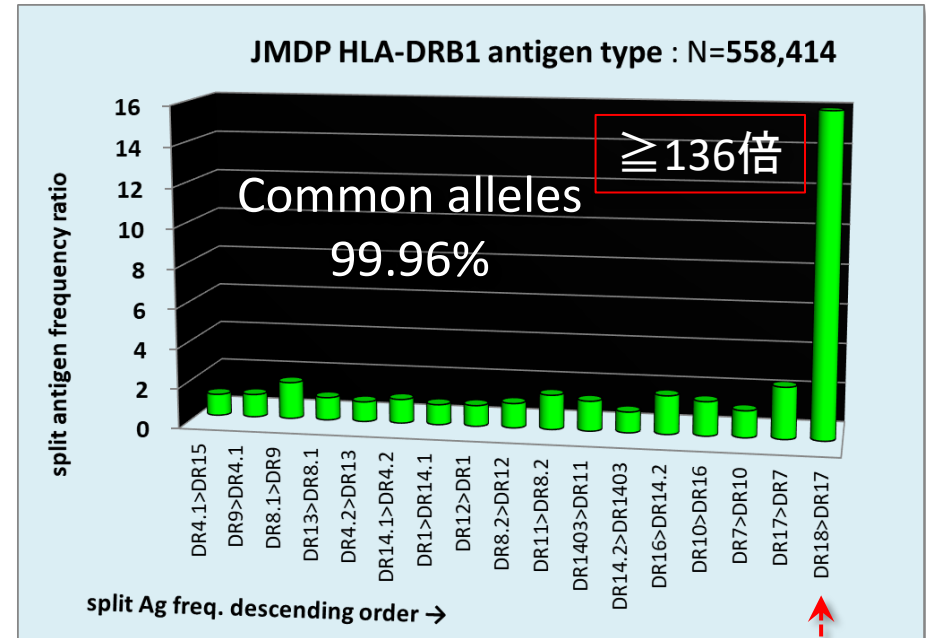
DR16 0.820%
DR10 0.476%
DR7 0.353%
DR3 0.136%

0.1%

頻度 高頻度と低頻度の境界？

HLA-DRB1 locus (split antigen)

allele	AF	antigen	split Ag <small>赤字：未公認抗原名</small>	A.A.	主なDQ連鎖		
DRB1*04:01	1.031%	DR4	DR4.1	74A	DQ4,3		
DRB1*04:04	0.197%						
DRB1*04:05	13.409%						
DRB1*04:08	0.002%						
DRB1*04:09	0.002%						
DRB1*04:10	2.116%						
DRB1*04:03	3.129%	DR4.2	74E	DQ8			
DRB1*04:06	3.292%						
DRB1*04:07	0.503%						
DRB1*04:11	0.001%						
DRB1*08:03	7.928%	DR8	DR8.1	67I	DQ6		
DRB1*08:23	0.003%						
DRB1*08:01	0.004%						
DRB1*08:02	4.301%		DR8.2			67F	DQ4
DRB1*08:09	0.045%						
DRB1*14:04	0.005%						
DRB1*14:05	2.135%						
DRB1*14:07	0.104%						
DRB1*14:18	0.001%						
DRB1*14:45	0.002%						
DRB1*14:54	3.495%						
DRB1*14:02	0.028%	DR14.2	70Q,74A	DQ7			
DRB1*14:06	1.545%						
DRB1*14:29	0.016%						
DRB1*14:03	1.632%	DR1403	70D,74L	DQ7			
DRB1*14:12	0.030%						
DRB1*03:01	0.136	DR3	DR17	86V	DQ2		
DRB1*03:02	<0.001		DR18	86G	DQ4		



DR10 0.476%

DR7 0.353%

DR17 0.136%

DR18 <0.001%

0.1%

頻度 こんなことも！

Luminex SSOの推定アレル判定に隠れたレアアレル

A*24:02 A*24:02 (GF13.1%)

推定
アレル

A*24:02 A*02:01 (GF8.1%)

A*24:02 A*24:02
A*24:02 A*24:02:01:02L
A*24:02 A*24:02:03Q
A*24:02 A*24:09N
A*24:02 A*24:11N
A*24:02 A*24:13

A*24:02 A*02:01
A*24:02 A*02:01:01:02L
A*24:02 A*02:01:14Q
A*24:02 A*02:09
A*24:02 A*02:24
A*24:02 A*02:25

A*24:433N A*24:431
A*24:433N A*24:432
A*24:433N A*24:433N

A*24:433N A*02:823
A*24:433N A*02:824
A*24:433N A*02:825

116,357 patterns

209,611 patterns

**A*24:130, A*24:133, A*24:134
A*24:212, A*24:432, A*24:87**

日赤で検出した
New allele

**A*02:01:81, A*02:301N, A*02:418
A*24:212, A*24:310:01, A*24:432**

頻度 こんなことも！

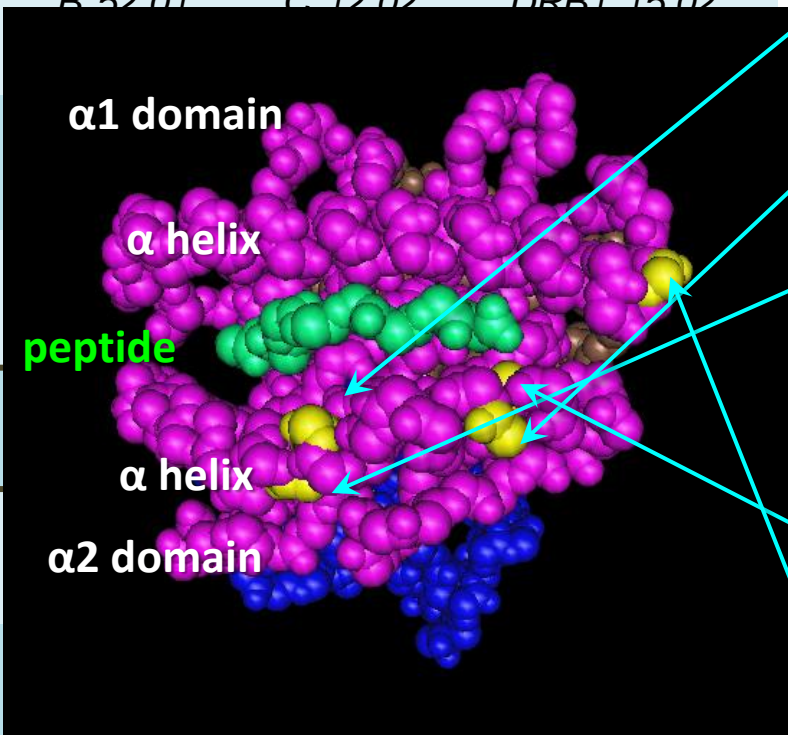
Luminex SSOの推定アレル判定に隠れたレアアレル

	HLA-A*	HLA-B*	HLA-C*	HLA-DRB1*	A.A. substitution
A*24:02- B*52:01- C*12:02- DRB1*15:02	A*24:87 A*01:01	B*52:01 B*37:01	C*12:02 C*06:02	DRB1*15:02 DRB1*10:01	156Q→R (CAG→CGG) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:130 A*02:01	B*52:01 B*40:02	C*12:02 C*03:04	DRB1*15:02 DRB1*08:02	145R→S (CGC→AGC) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:133 A*31:01	B*52:01 B*15:11	C*12:02 C*03:03	DRB1*15:02 DRB1*09:01	157R→T (AGA→ACA) based on HLA-A*24:02:01:01
A*24:02- B*07:02- C*07:02- DRB1*01:01	A*24:212 A*02:06	B*07:02 B*35:01	C*07:02 C*03:03	DRB1*01:01 DRB1*04:10	182T→K (ACG→AAG) based on HLA-A*24:02:01:01
Nullアレル 見逃す可能性	A*24:134 A*26:01	B*40:02 B*35:01	C*03:03 -	DRB1*15:01 DRB1*08:02	143T→P (ACC→CCC) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:432 A*24:02	A*40:02 B*51:01	C*03:04 C*15:02	DRB1*14:54 DRB1*11:01	86N→S (AAC→AGC) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*02:301N A*31:01	B*40:02 B*51:01	C*03:04 C*14:02	DRB1*04:03 DRB1*09:01	118Y→* (TAC→TAG) based on HLA-A*02:01:01:01

頻度 こんなことも！

Luminex SSOの推定アレル判定に隠れたレアアレル

	HLA-A*	HLA-B*	HLA-C*	HLA-DRB1*	A.A. substitution
A*24:02- B*52:01- C*12:02- DRB1*15:02	A*24:87 A*01:01	B*52:01	C*12:02	DRB1*15:02	156Q→R (CAG→CGG) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:130 A*02:01				145R→S (CGC→AGC) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:133 A*31:01				157R→T (AGA→ACA) based on HLA-A*24:02:01:01
A*24:02- B*07:02- C*07:02- DRB1*01:01	A*24:212 A*02:06				182T→K (ACG→AAG) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:134 A*26:01				143T→P (ACC→CCC) based on HLA-A*24:02:01:01
	A*24:432 A*24:02				86N→S (AAC→AGC) based on HLA-A*24:02:01:01
Nullアレル 見逃す可能性	A*02:301N A*31:01	B*40:02 B*51:01	C*03:04 C*14:02	DRB1*04:03 DRB1*09:01	118Y→* (TAC→TAG) based on HLA-A*02:01:01:01



頻度 高頻度と低頻度の境界？

Rare Allele	AF	推定出現率	推定 Haplotype		
			HLA-A	HLA-B	HLA-C
A*02:42	0.0051%	1/10,000	A*02:42	B*40:01	C*03:04
A*02:72	0.0019%	1/26,000	A*02:72	B*35:01	C*08:03
A*24:25	0.0082%	1/6,000	A*24:25	B*15:01	C*03:03, C*01:02
A*31:01:07	0.0013%	1/40,000	A*31:01:07	B*59:01	C*01:02
A*31:05	0.0013%	1/40,000	A*31:05	B*40:02	C*03:04
A*31:11	0.0076%	1/7,000	A*31:11	B*51:01	C*14:02
B*07:124	0.0006%	1/80,000	A*24:02	B*07:124	C*07:02
B*15:25:01	0.0032%	1/16,000	A*02:06	B*15:25:01	C*04:03
B*35:03:01	0.0044%	1/11,000	A*03:01	B*35:03:01	C*04:01, C*12:03
B*35:64	0.0032%	1/16,000	A*24:02	B*35:64	C*03:03
B*40:164	0.0013%	1/40,000	A*24:02	B*40:164	C*03:04
B*46:01:04	0.0013%	1/40,000	A*02:07	B*46:01:04	C*01:02
B*54:21	0.0032%	1/16,000	A*24:02	B*54:21	C*08:03
B*56:05:01	0.0038%	1/13,000	A*24:02	B*56:05:01	C*14:02
C*01:55	0.0013%	1/40,000	A*02:07	B*46:01	C*01:55
C*03:23	0.0101%	1/5,000	A*26:01	B*40:02	C*03:23
C*03:43:01	0.0057%	1/9,000	A*24:02, A*26:01	B*15:11, *35:01	C*03:43:01
C*03:99	0.0013%	1/40,000	A*24:02	B*54:01	C*03:99
C*07:02:01:17N	0.0032%	1/16,000	A*11:01	B*67:01	C*07:02:01:17N
C*15:10:02	0.0032%	1/16,000	A*24:02	B*51:02	C*15:10:02

◆ 人種間でHLA頻度分布に偏りがある理由？

→ 環境要因(地理、気象など)、外来微生物の圧力などで選択がかかり、生き残るために適応したHLAが残ったため？

※African Black>マラリア>HLA-B53←?→鎌状赤血球

Hill A.V, et al. Nature 352: 595-600, 1991.

βグロビン遺伝子の異常

◆ 抗原頻度で頻度分布のギャップが明確な理由？

→ その国・地域に適応するHLAは、免疫応答の主役が対立遺伝子の発現分子としてグループ化された抗原である。抗原グループの元になる対立遺伝子の分布は当然、細分化されているため頻度全体が平準化してしまい差が見られない。

- ◆ 遺伝子型頻度と対立遺伝子頻度、表現型頻度と抗原頻度
- ◆ 対立遺伝子頻度はHWEで検証する
- ◆ 日本人集団のHLA分布は頻度0.1%を境界に大きなギャップがある
- ◆ 抗原頻度0.1%未満には日本人Rare typeと外国人Common typeが混在する
- ◆ 0.1%のギャップは集団全体の分布であり、輸血・移植など同種免疫に関する高頻度アレルの基準は、取り扱う医療に適した基準設定と適切な試薬を選択する

ハプロタイプ

ハプロタイプ LCTタイピング



ローカス間のHLA型を同時表示→ハプロタイプが見える？

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
111111888811	111111181111	111188181111	111111111111	111111111111	111111111111	111111111111	111111111111	111111118888	111881111186		
AAA AAAAAA	AA6AAAAA	AA BB	BBBBB BBBB	BB5BBBBB999B	BB BBBB	BB	CCCCCCCCC88				
113 322222	22022233	44	55555 7777	550555330006	22 444666	ww	wwwwwwwww00				
N	44	44255500	44	12222 1166	444679882247	77 888000	46	111999447711			
AA111A222A4A	AA6666 A6	B	BBB BBBB C	556B 9999B	7777 BB		11ww CCwC				
330003000602	220000 30	4	555 5666 w	. .05 00005	0000 66		0011 ww1w				
66222N333833	331111 11	5	111 1222 1	1138 11116	5555 11		3300 6678				
AA 322224	44 666 6	B	BBBB5B B	BBB 99	BBBBB BBB		w4 Cw				
83 011110	00 000 0	7	555527 7	546 00	88888 411		10 w1				
0 188004	44 333 3	6	933332 2	623 44	11111 133		43 72				
111 32AAA	4 666 A		111 7 77		9999	BBBB BB					C
000 01666	0 000 2		000 5 55		0011	7777 44					w
111 20999	3 111 9		222 U UU		5500		77				1
A3	466 6		1BBB B B		9999	B BB 333					
20	000 0		0433 5 6		0000	4 66 000					
31	122 2		3955 0 3		6666	2 00 222					
A3	A AA		BBB 0 B		9	5 BB					
20	4 33		661 0 7		1	0 44					
42	3 33		338 5 7		0	4 22					

Leitz-MPV [Operator= : Panel=150 : Class-I Tray=T34 : R= -.823]

PANL	A2	A31	B35	B13	Bw4	Bw6	Cw10	w801	DR12	R4.1	DR52	DR53	DQ4	DQ7
AUTO	A2	A31	B35	B13	Bw4	Bw6	Cw10	w801						

97-04-19 20142050100065 () frozen Y.K 臍帯血バンク

[←→↓↑] [←] [ESC] [B]ank [H]LA.Save [S]cor.Save [G]raph [R]eference

ハプロタイプ SSOタイピング

試薬がローカス別→ハプロタイプが見えてこない！

LABType® XR and CWD (CE-IVD or RUO)



HLAタイピング結果からハプロタイプの再構築

アルゴリズム（計算）によるハプロタイプの再構築

大規模HLAデータかつ人類集団別情報を必要とする

若干のエラーあり(ambiguity、組換え → HWEで検証)

*Haplotype Frequency Estimation System (HFES) , EM algorithm,
Clark's Algorithm, MCMC > PHASE*

家系調査によるハプロタイプの再構築

親子あるいは複数兄弟のHLAデータを必要とする

確実なハプロタイプ（再構築不能ケースあり）

既存ハプロタイプ・データからの推定

ローカス間の連鎖やハプロタイプ頻度からタイピング結果の検証、適合、DSAの推定などに利用する

推定のため取扱い注意！

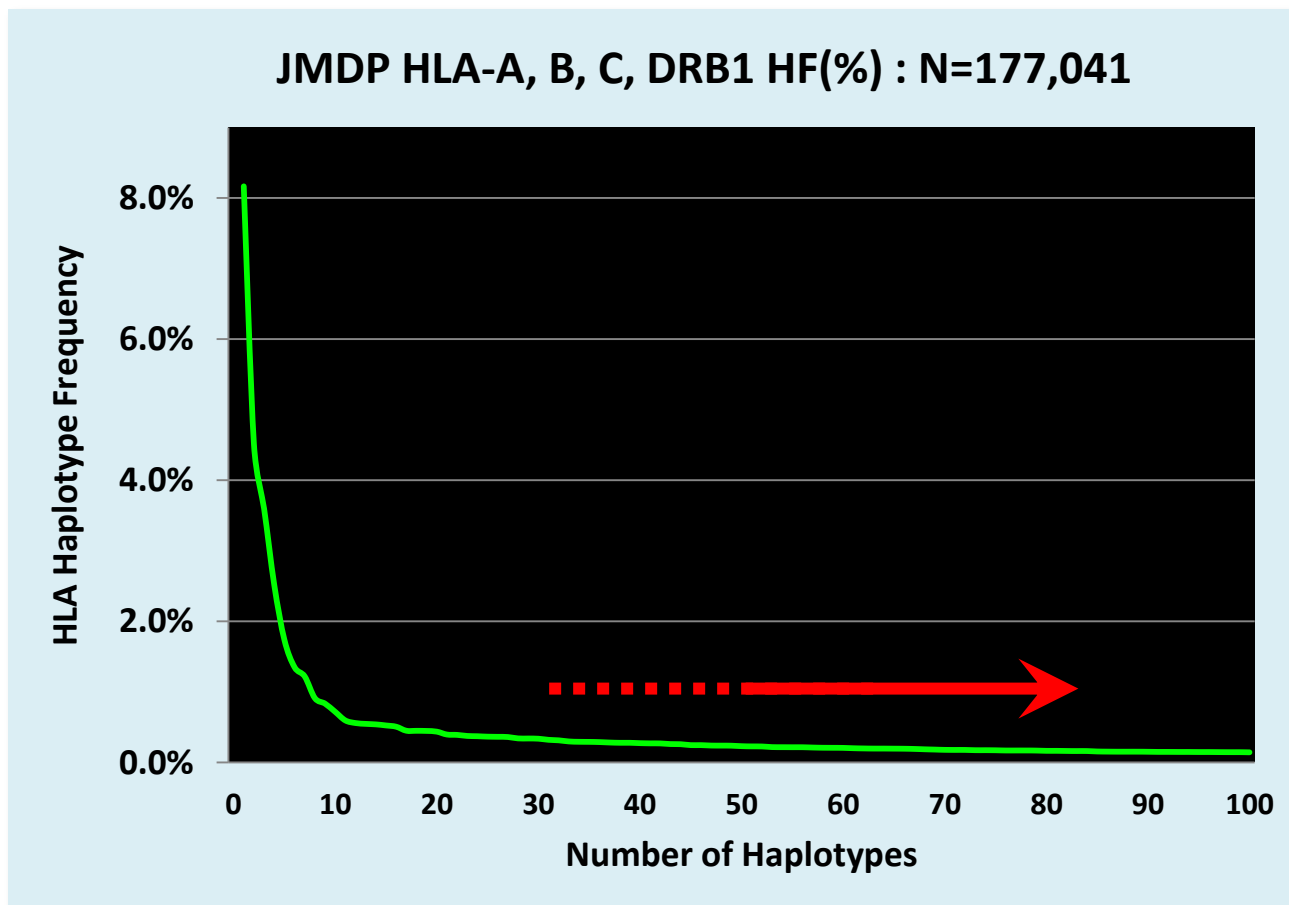
日本赤十字社 造血幹細胞移植情報サービス

<https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/>

HLA研究所 ハプロタイプ推定ツール

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

ハプロタイプ頻度



造血幹細胞移植情報サービスで公開しているドナー登録者のハプロタイプ頻度を参照し、頻度の高い方から順番にグラフ化。30~50番目以降は低頻度状態が延々と続くことが判る。
<https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/files/zenkoku4.xls>

ハプロタイプを意識する

- ◆ 日本人集団の特徴的なハプロタイプを覚えておく
- ◆ 自分自身のHLA（ハプロタイプ）を覚えておく
- ◆ 既存のハプロタイプ集計データを参照しながら、ハプロタイプを推定する
 - 日本赤十字社 造血幹細胞移植情報サービス <https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/>
 - H L A 研究所 ハプロタイプ推定ツール http://hla.or.jp/med/haplo_tools/
- ◆ 低頻度アレルが検出された場合、外国人の特徴的ハプロタイプを参照
 - Allele Frequencies <http://www.allelefrequencys.net/default.asp>



Allele Frequency Net Database

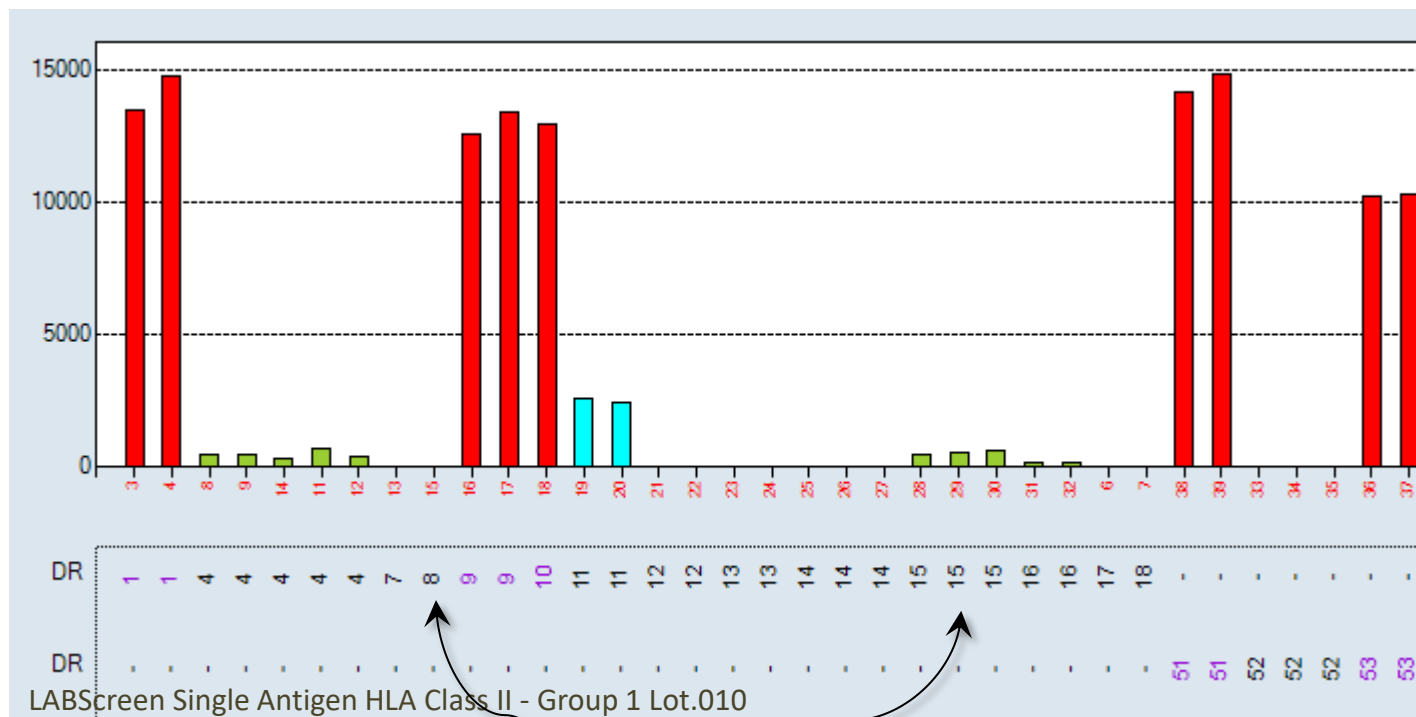
[About us](#)[Links](#)[Publications](#)[Automated Access](#)[FAQs](#)[Contact](#)[Home](#)[Populations](#)[HLA](#)[KIR](#)[Other polymorphisms](#)[HLA-ADR](#)[KDDB](#)[EUROSTAM](#)

ハプロタイプ タイピング結果の検証



ID	HLA-A*		HLA-B*		HLA-C*		HLA-DRB1*	
#1	A*11:01	A*24:02	B*52:01	B*67:01	C*03:04	C*07:02	DRB1*15:02	DRB1*16:02
#2	A*24:02	A*26:02	B*07:02	B*15:01	C*03:03	C*07:02	DRB1*01:01	DRB1*14:06
#3	A*02:06	A*31:01	B*46:01	B*51:01	C*01:02	C*14:02	DRB1*08:03	DRB1*14:03
#4	A*30:01	A*33:03	B*13:02	B*44:03	C*06:02	C*14:03	DRB1*07:01	DRB1*15:02
#5	A*03:02	A*24:02	B*07:02	B*44:02	C*05:01	C*07:02	DRB1*13:01	DRB1*01:01

haproタイプ DSA判定

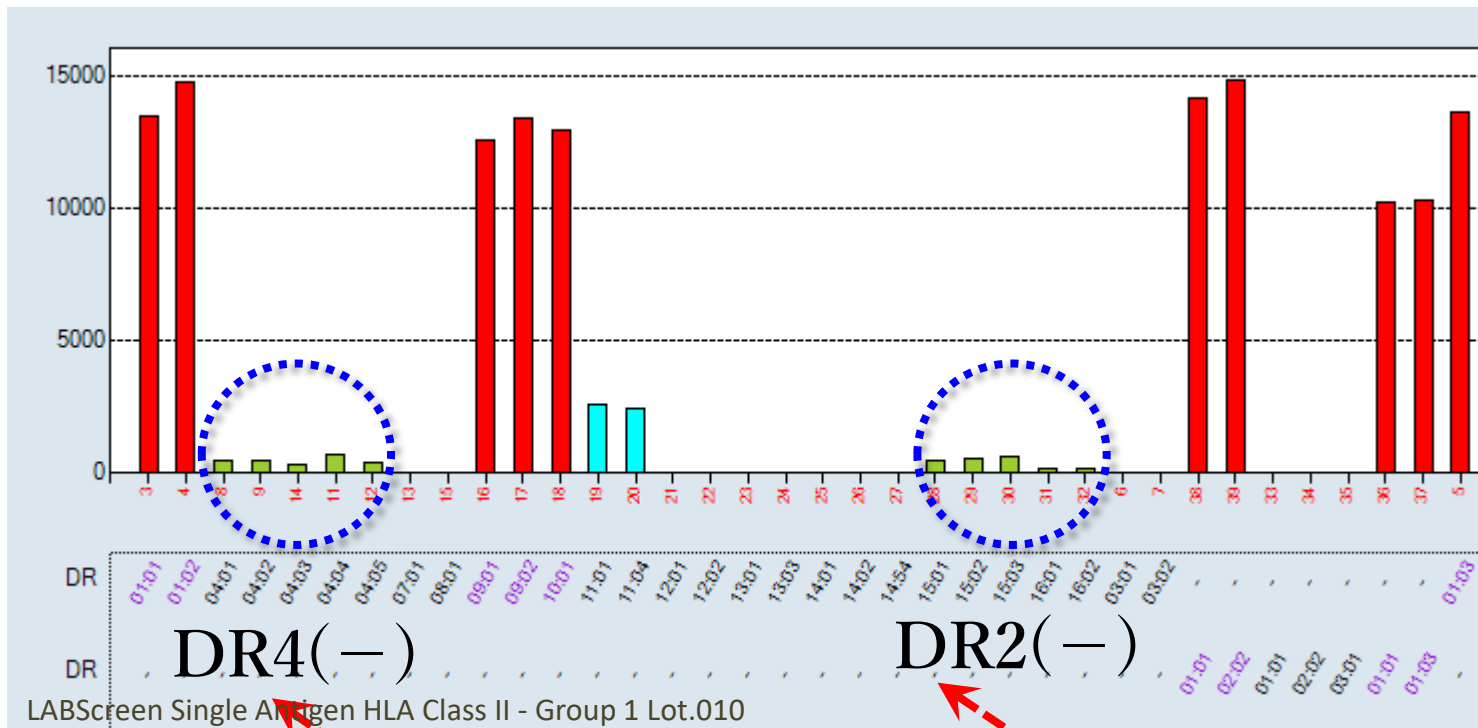


ドナーHLA型 DRB1*08:03,15:02
 患者HLA型 DRB1*14:05,14:06

} non DSA判定で良いか？

ハプロタイプ DSA判定

SH2804 (JSHI-20th. QCWS/2016)

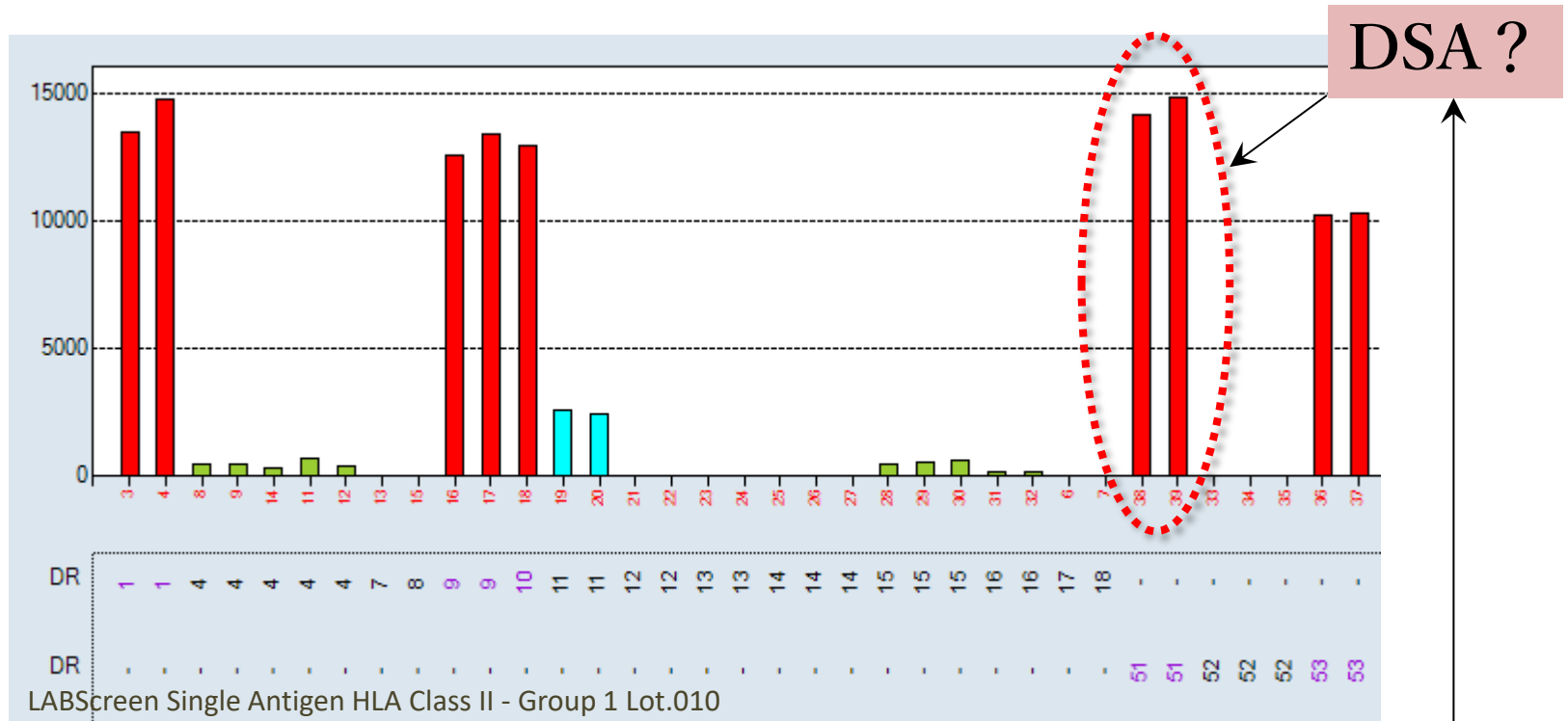


DR4(-)

DR2(-)

DR51 (+) DR53 (+)

haproタイプ DSA判定



ドナーHLA型 DRB1*08:03,15:02
 患者HLA型 DRB1*14:05,14:06

DRB5*01:02と連鎖

DRサブ遺伝子の連鎖からDR51がDSAの可能性が高いと推定

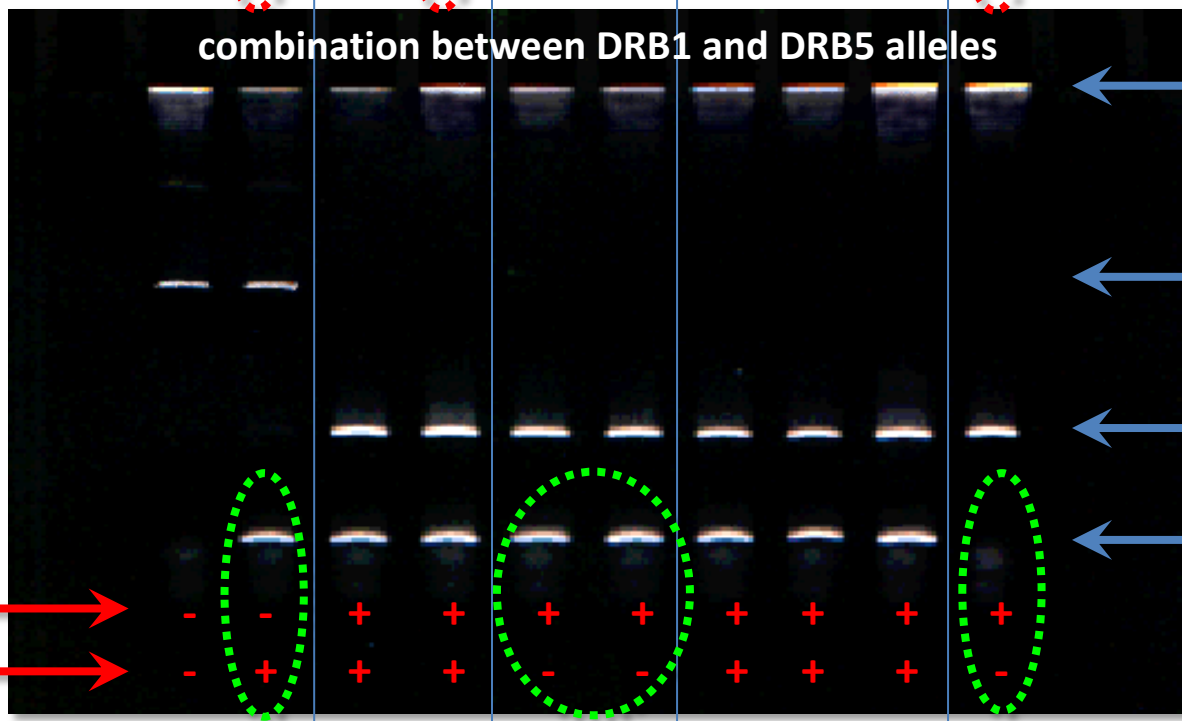
DSA判定=仮想クロスマッチ

精度の高いタイピングと抗体検査が必須条件
タイピングと抗体検査の対象ローカスが異なる場合は、
ハプロタイプで推定することも必要では？

DSA;
donor-specific (HLA) antibodies
仮想クロスマッチ;
virtual cross-match
computer crossmatch
electronic crossmatching

ハプロタイプ こんなことも！

Cell ID	7399	7182	7232	7487	7389	7449	7278	7427	7490	7591	。。。全て外国人
DRB1	*01:01	*01:01	*15:01	*15:02	*15:02	*15:02	*15:02	*16:01	*16:02 New	*15:01	
DRB5		*01:01	*01:01	*01:01	*01:02	*01:02	*01:02	*02			



PCR-SSP
DRB1/5 exon2

Top

DRB1*01

DRB1*02

DRB5

抗体反応(LCT)

Serum ID

20-7269(DR2)

20-5764(DR51)

-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-

ハプロタイプ まとめ

- ◆ タイピング試薬がローカス単位であることがハプロタイプを意識できなくしている
- ◆ タイピング結果の検証、HLA適合およびDSA判定などで未検査ローカスを推定するために既存ハプロタイプ・データを参考にする
- ◆ 家系調査など確実性がないハプロタイプ・データを参照した場合は推定情報として注意喚起あるいは参考に留める

DRとDQの連鎖

クラスIIの β 鎖と α 鎖

DRとDQの連鎖

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

α鎖/β鎖 HLA分子の構造



AA Pos.	-21	-11	-1	10	20	30	40	210	220		
DRA*01:01:01:01	MAISG	VPVLGFFIIA	VLMSAQESWA	IKEEHVIIQA	EFYLNPDQSG	EFMFDFDGD	IFHVDMAKKE	TVWRLEE	VGLVGIIIGT	IFIIKGVRKS	NAAERRGPL
DRA*01:01:01:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:04	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:05	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:06	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:09	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:10	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:11	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:01:01:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:01	*****	*****	*****	***	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:04	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:05	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:06	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:07	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:08	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:09	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:10	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:11	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:13	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:02:14	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DRA*01:02:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

DRA 顕著な多型なし

DQA1

DPA1

α鎖/β鎖

LS Single Beads DQ



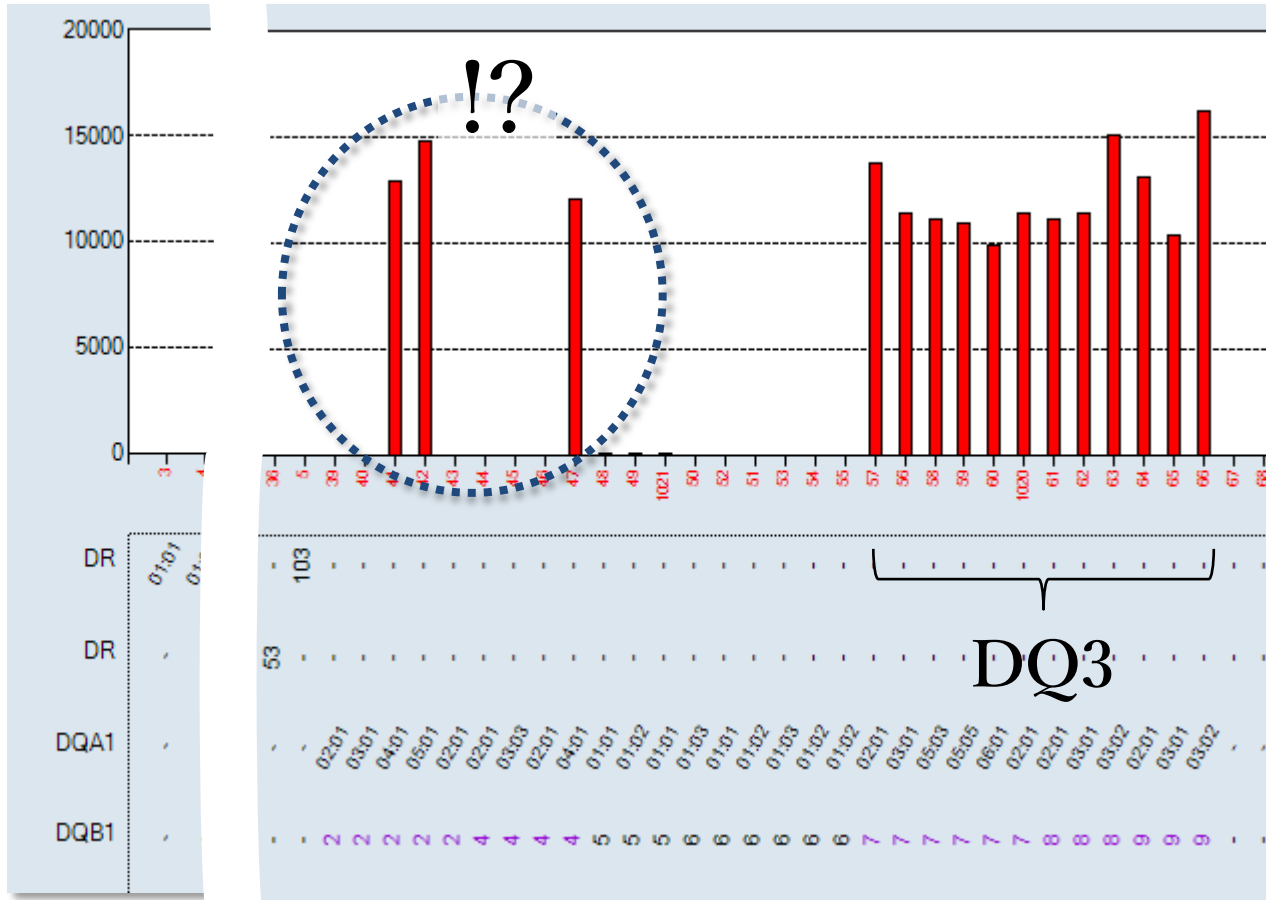
HLA	allele pair		HLA	allele pair	
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01	DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:01
	DQA1*03:01	DQB1*02:01		DQA1*03:03	DQB1*04:01
	DQA1*04:01	DQB1*02:01		DQA1*02:01	DQB1*04:02
	DQA1*05:01	DQB1*02:01		DQA1*04:01	DQB1*04:02
	DQA1*02:01	DQB1*02:02	DQ5	DQA1*01:01	DQB1*05:01
DQA1*02:01	DQB1*03:01	DQA1*01:02		DQB1*05:02	
DQA1*03:01	DQB1*03:01	DQA1*01:01		DQB1*05:03	
DQ7	DQA1*05:03	DQB1*03:01	DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:01
	DQA1*06:01	DQB1*03:01		DQA1*01:01	DQB1*06:02
	DQA1*05:05	DQB1*03:19	DQA1*01:02	DQB1*06:02	
	DQA1*02:01	DQB1*03:19	DQA1*01:03	DQB1*06:03	
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:02	DQA1*01:02	DQB1*06:04	
	DQA1*03:01	DQB1*03:02	DQA1*01:02	DQB1*06:09	
	DQA1*03:02	DQB1*03:02			
DQ9	DQA1*02:01	DQB1*03:03			
	DQA1*03:01	DQB1*03:03			
	DQA1*03:02	DQB1*03:03			

DRB1*07:01-DRB4*01:03:01
 DRB1*07:01-DRB4*01:03:01:02N

■ 日本人連鎖
 ■ 日本人以外
 青字 LS supplement

α鎖/β鎖 DQA1の反応？

SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)



α鎖/β鎖 DQA1の反応？

SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)

HLA	allele pare		LS_IgG baseline	LS_C1q baseline
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01	0	1
	DQA1*03:01	DQB1*02:01	0	2
	DQA1*04:01	DQB1*02:01	12,923	147
	DQA1*05:01	DQB1*02:01	14,803	19,171
	DQA1*02:01	DQB1*02:02	0	0
DQ7	DQA1*02:01	DQB1*03:01	13,766	79
	DQA1*03:01	DQB1*03:01	11,450	33
	DQA1*05:03	DQB1*03:01	11,185	24,727
	DQA1*06:01	DQB1*03:01	9,879	24,484
	DQA1*05:05	DQB1*03:19	10,930	25,589
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:19	12,163	0
	DQA1*02:01	DQB1*03:02	11,139	39
	DQA1*03:01	DQB1*03:02	11,459	17
DQ9	DQA1*03:02	DQB1*03:02	15,163	90
	DQA1*02:01	DQB1*03:03	13,097	37
	DQA1*03:01	DQB1*03:03	10,390	15
DQ4	DQA1*03:02	DQB1*03:03	16,305	83
	DQA1*02:01	DQB1*04:01	0	20
	DQA1*03:03	DQB1*04:01	0	2
DQ5,6	DQA1*02:01	DQB1*04:02	0	4
	DQA1*04:01	DQB1*04:02	12,104	126
			(-)	(-)

LS_IgG

DQ3
DQ2,4一部？

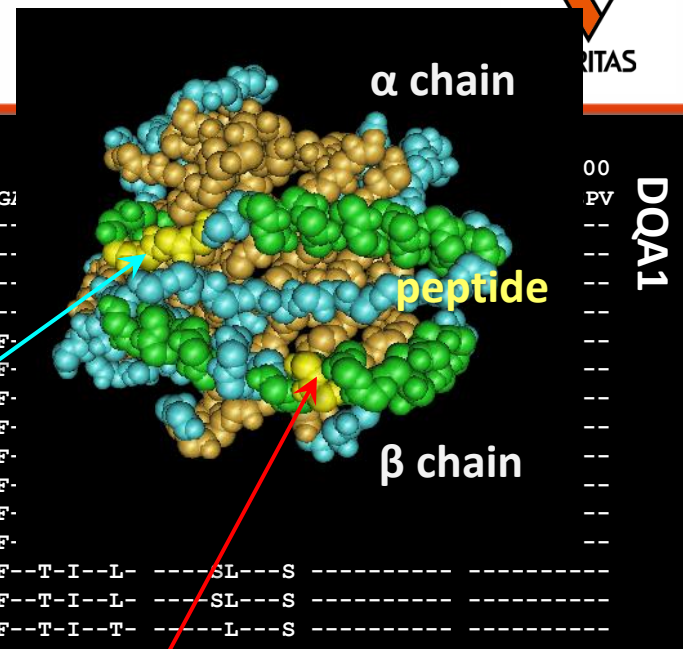
LS_C1q

DQA1*05/06 特異性
不自然なallele pareとは
反応していない
α鎖β鎖のコンビネーションで反応？

■ 日本人連鎖
■ 日本人以外
青字 LS supplement

α鎖/β鎖

DPA1の反応？



AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
DQA1*01:01	EDIVADHVAS	CGVNLYQFYG	PSGQYTHEFD	GDEEFYVDLE	RKETAWRWPE	FSKFGGFDPO	GI			
DQA1*01:02	-----	-----	-----	---Q---	-----	-----	---			
DQA1*01:03	-----	-----	---F---	---Q---	K-----	-----	---			
DQA1*01:04	-G-----	-----	-----	-----	-----	-----	---			
DQA1*01:05	-G-----	-----	-----	-----	-----	-----	---			
DQA1*02:01	-----	Y-----S-	---F---	-----	---V-KL-L-	-HRLR----	F----			
DQA1*03:01	-----	Y-----S-	---S---	-----	---V-QL-L-	-RR-RR----	F----			
DQA1*03:02	-----	Y-----S-	---S---	-----	---V-QL-L-	-RR-RR----	F----			
DQA1*03:03	-----	Y-----S-	---S---	-----	---V-QL-L-	-RR-RR----	F----			
DQA1*04:01	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F----			
DQA1*05:03	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F----			
DQA1*05:05	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F----			
DQA1*05:06	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F----			
DQA1*05:07	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F--T-I--L-	---SL---S	-----	-----
DQA1*05:08	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F--T-I--L-	---SL---S	-----	-----
DQA1*06:01	-----	Y-----S-	---F---	---Q---G	---V-CL-V	LRQ-.R----	F--T-I--T-	---L---S	-----	-----

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
DQB1*05:01	RDSPEDFYVQ	FKGLCYFTNG	TERVRGVTRH	IYNREEYVRF	DSDVGVYRAV	TPQGRPVAEY	WNSKIVLEG	ARASVDRVCR	HNYEVAIYRGI	LQRRVEPTVT
DQB1*02:01	-----	---M---	---L-S-S	---I---	---EF---	---LL-L-A	---R---	K--A----	---QLEL-TT	-----
DQB1*02:02	-----	---M---	---L-S-S	---I---	---EF---	---LL-L-A	---DI--R	K--A----	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:01	-----	---AM---	---Y--Y	---A---	---E---	---L-P-D	---R---	T--EL-T--	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:02	-----	---M---	---L--Y	---A---	---	---L-P-A	---R---	T--EL-T--	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:03	-----	---M---	---L--Y	---A---	---	---L-P-D	---R---	T--EL-T--	---QLEL-TT	-----
DQB1*04:01	---F---	---M---	---L---Y	---A---	---	---L-LD--	---DI--E	D---T---	---QLEL-TT	-----
DQB1*04:02	---F---	---M---	---L---Y	---A---	---	---L-LD--	---DI--E	D---T---	---QLEL-TT	-----
DQB1*05:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQB1*05:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQB1*05:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQB1*06:01	---P---	---L--AM	---Y--Y	---D---	---	---	---DI--R	T--EL-T--	-----	---F---
DQB1*06:02	---F---	---M---	---L--Y	---A---	---	---	---	T--EL-T--	-----	---F---
DQB1*06:03	-----	---M---	---L---	---A---	---	---	---	T--EL-T--	-----	---F---
DQB1*06:04	-----	---M---	---L---	---A---	---	---	---	R T--EL-T--	-----	---G---
DQB1*06:09	-----	---M---	---L--Y	---A---	---	---	---	R T--EL-T--	-----	---G---

DQA1 & DQB1 → IgG

DQA1 + DQB1 → C1q

α鎖/β鎖

LS Single Beads DP



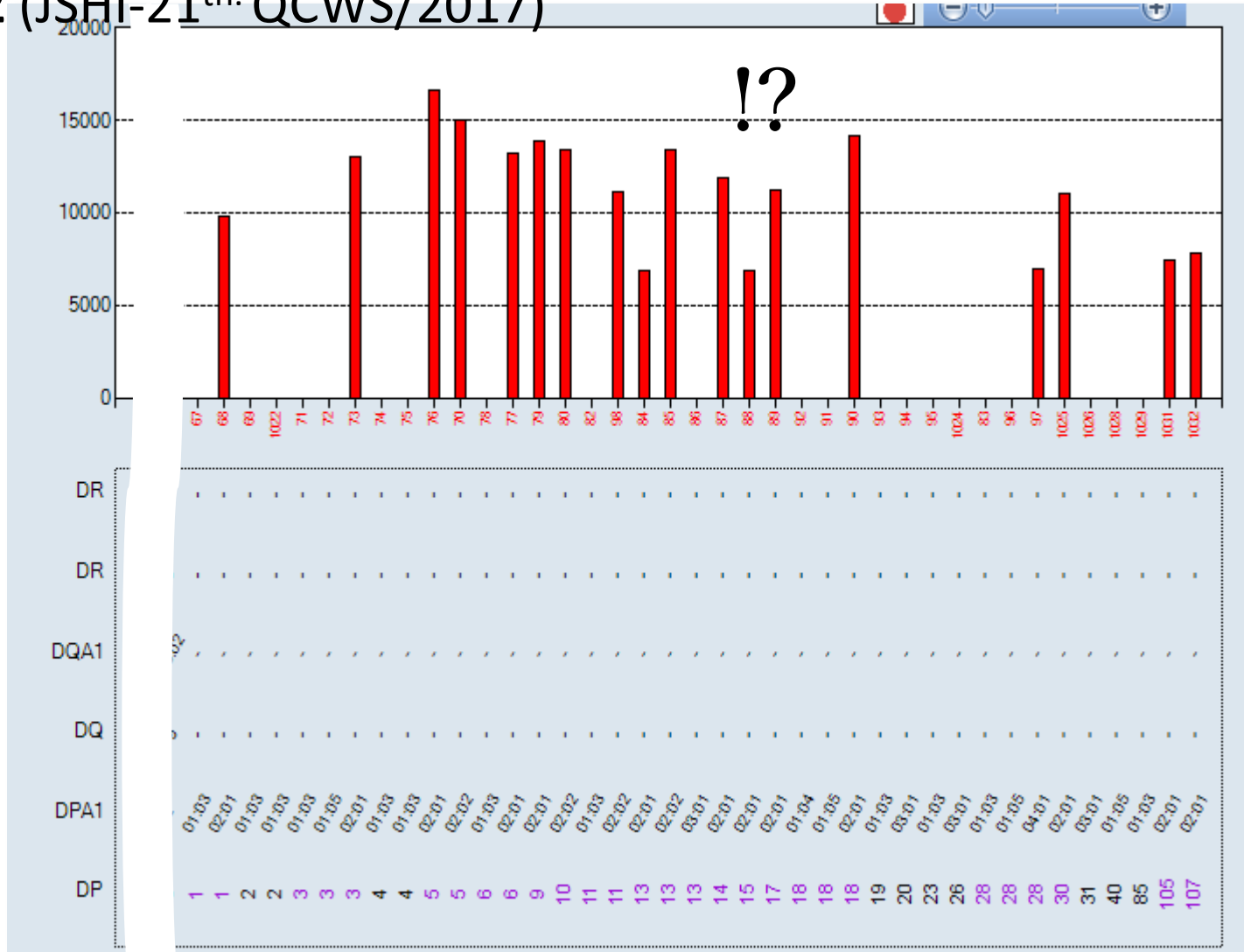
HLA	allele pair	
DP1	DPA1*01:03	DPB1*01:01
	DPA1*02:01	DPB1*01:01
DP2	DPA1*01:03	DPB1*02:01
	DPA1*01:03	DPB1*02:02
DP3	DPA1*01:03	DPB1*03:01
	DPA1*01:05	DPB1*03:01
	DPA1*02:01	DPB1*03:01
DP4	DPA1*01:03	DPB1*04:01
	DPA1*01:03	DPB1*04:02
DP5	DPA1*02:01	DPB1*05:01
	DPA1*02:02	DPB1*05:01
DP6	DPA1*01:03	DPB1*06:01
	DPA1*02:01	DPB1*06:01
DP9	DPA1*02:01	DPB1*09:01
DP10	DPA1*02:02	DPB1*10:01
DP11	DPA1*01:03	DPB1*11:01
	DPA1*02:02	DPB1*11:01
DP13	DPA1*02:01	DPB1*13:01
	DPA1*02:02	DPB1*13:01
	DPA1*03:01	DPB1*13:01

HLA	allele pair	
DP14	DPA1*02:01	DPB1*14:01
DP15	DPA1*02:01	DPB1*15:01
DP17	DPA1*02:01	DPB1*17:01
	DPA1*01:04	DPB1*18:01
DP18	DPA1*01:05	DPB1*18:01
	DPA1*02:01	DPB1*18:01
DP19	DPA1*01:03	DPB1*19:01
DP20	DPA1*03:01	DPB1*20:01
DP23	DPA1*01:03	DPB1*23:01
DP26	DPA1*03:01	DPB1*26:01
	DPA1*01:03	DPB1*28:01
DP28	DPA1*01:05	DPB1*28:01
	DPA1*04:01	DPB1*28:01
DP30	DPA1*02:01	DPB1*30:01
DP31	DPA1*03:01	DPB1*31:01
DP40	DPA1*01:05	DPB1*40:01
DP85	DPA1*01:03	DPB1*85:01
DP105	DPA1*02:01	DPB1*105:01
DP107	DPA1*02:01	DPB1*107:01

日本人連鎖
 日本人以外
 青字 LS supplement

α鎖/β鎖 DPA1の反応？

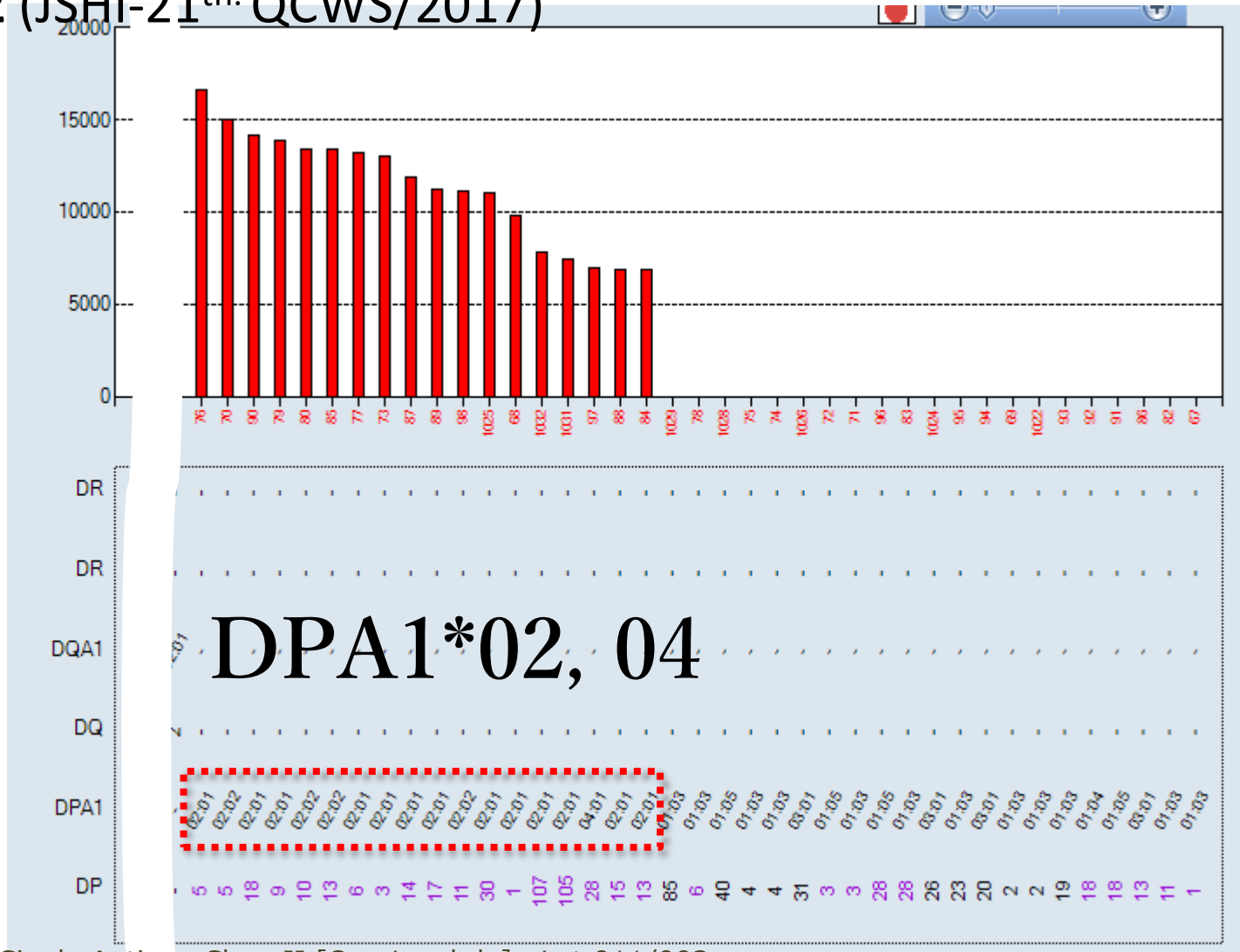
SH2902 (JSHI-21th. QCWS/2017)



LABScreen Single Antigen Class II [One Lambda] : Lot.011/002

α鎖/β鎖 DPA1の反応？

SH2902 (JSHI-21th. QCWS/2017)



LABScreen Single Antigen Class II [One Lambda] : Lot.011/002

α鎖/β鎖 DPA1の反応？

SH2902 (JSHI-21th. QCWS/2017)

HLA	allele pare		LS_IgG baseline	LS_C1q baseline
DP1	DPA1*01:03	DPB1*01:01	0	4
	DPA1*02:01	DPB1*01:01	9,829	10
DP2	DPA1*01:03	DPB1*02:01	0	1
	DPA1*01:03	DPB1*02:02	0	0
DP3	DPA1*01:03	DPB1*03:01	0	2
	DPA1*01:05	DPB1*03:01	0	1
DP4	DPA1*02:01	DPB1*03:01	13,032	5
	DPA1*01:03	DPB1*04:01	0	0
DP5	DPA1*01:03	DPB1*04:02	0	0
	DPA1*02:01	DPB1*05:01	16,634	1,901
DP6	DPA1*02:02	DPB1*05:01	15,065	1,301
	DPA1*01:03	DPB1*06:01	0	6
DP9	DPA1*02:01	DPB1*06:01	13,198	16
	DPA1*02:01	DPB1*09:01	13,848	21
DP10	DPA1*02:02	DPB1*10:01	13,438	16
	DPA1*01:03	DPB1*11:01	7,472	0
DP11	DPA1*02:02	DPB1*11:01	7,881	6
	DPA1*02:01	DPB1*13:01	0	4
DP13	DPA1*02:02	DPB1*13:01	11,182	21
	DPA1*03:01	DPB1*13:01	6,887	0
DP14	DPA1*02:01	DPB1*14:01	13,390	15
DP15	DPA1*02:01	DPB1*15:01	0	10
DP17	DPA1*02:01	DPB1*17:01	11,926	20

LS_IgG

DPA1*02, 04 特異性

LS_C1q

DPB1*05 の微弱反応
不自然なallele pareとは
反応していない
DPA1*02-DPB1*05
α鎖β鎖のコンビネー
ションで反応？

■ 日本人連鎖
■ 日本人以外
青字 LS supplement

α鎖/β鎖

DPA1の反応？



Panel ID	FCM		ICFA			DRB1*	DRB345	DQA1*	DQB1*	HLA-DPA1*		HLA-DPB1*	
	CD3	CD19	classII-1	classII-2	classII-3								
B1485	13.9	12.1								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*04:02	DPB1*05:01
B1486	11.9	14.7								DPA1*02:02	DPA1*02:02	DPB1*05:01	-
B1482	10.4	12.6								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*04:01	DPB1*05:01
B1494	5.2	15.9								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*02:01	DPB1*05:01
B1501	5.2	13.7								DPA1*02:02	DPA1*02:02	DPB1*03:01	DPB1*05:01
B1480	1.1	12.1								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*05:01	-
B1481	1.1	10.6								DPA1*01:03	DPA1*02:01	DPB1*02:01	DPB1*09:01
B1500	0.3	10.3								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*02:01	DPB1*05:01
B1492	0.4	9.3								DPA1*02:01	DPA1*02:02	DPB1*05:01	DPB1*09:01
B1495	0.4	8.7								DPA1*01:03	DPA1*02:01	DPB1*02:01	DPB1*13:01
B1484	1.1	8.5								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*02:01	DPB1*02:02
B1488	1.3	8.4								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*04:01	DPB1*05:01
B1490	1.0	6.6								DPA1*01:03	DPA1*01:03	DPB1*02:02	DPB1*04:01
B1499	0.3	5.5								DPA1*01:03	DPA1*01:03	DPB1*04:02	-
B1483	1.1	3.4								DPA1*01:03	DPA1*01:03	DPB1*02:01	-
B1498	0.2	2.7								DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*02:01	DPB1*05:01
1834	1.1	2.3	2.9	1	0.7					DPA1*01:03	DPA1*02:02	DPB1*02:01	DPB1*13:01
1644	0.9	1.6	1.6	1.1	0.8					DPA1*02:02	DPA1*01:03	DPB1*02:02	DPB1*04:01
7132	1.2	1.8	1.3	1.1	0.7					DPA1*01:03	-	DPB1*02:01	-

LS-SA cutoff color (nMFI)



α鎖/β鎖 DPA1の反応？

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
DPA1*01:03	IKADHVSTYA	AFVQTHRPTG	EFMFEFEDE	MFYVDLDKKE	TVWHLEEFGO	AFSFEAQGGL	ANIAILNNNL	NTLIQRSNHT	QATNDPPEVT	VFPKEPVELG
DPA1*02:01	-----	-----	-----	Q-----	-R	-----	-----	-----	-A	-----
DPA1*02:02	-----	M-----	-----	Q-----	-R	-----	-----	-----	-A	-----
DPA1*02:07	-----	M-----	-----	Q-----	-R	-----	-----	-----	-A	M-----
DPA1*03:01	-----	M-----	-----	-----	-----	-----	-S	-----	-----	-----
DPA1*04:01	-----	-----T--	-----D--	-----	-R	-----	-----	-IA-----	-A	-----A--

AA Pos.	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
DPA1*01:03	QPNTLICHID	KFFPPVLNVT	WLCNGELVTE	GVAESLFLPR	TDYSFHKFHY	LTFVPSAEDF	YDCRVEHWGL	DQPLLKHWEA	QEPIQMPETT	ETVLCALGLV
DPA1*02:01	-----	R-----	-P	-----	-----	-V	-----	-----	-----	-----
DPA1*02:02	-----	R-----	-P	-----	-----	-V	-----	-----	-----	-----
DPA1*02:07	-----	R-----	-P	-----	-----	-V	-----	-----	-----	-----
DPA1*03:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DPA1*04:01	-----	-----	-P	-----	-----	-V	-----	-----	-----A	-----

AA Pos.	210	220	
DPA1*01:03	LGLVGIIVGT	VLIKSLRSG	HDPRAQCTL
DPA1*02:01	-----	-----	-P
DPA1*02:02	-----	-----	-P
DPA1*02:07	-----	-----	-P
DPA1*03:01	-----	-----	-----
DPA1*04:01	-----	-----	-P

DPA1*02/04共通エピトープは抗原分子全体に認められる
 しかし、FCM、ICFAによる生細胞との反応は認められない
 LS_IgGで検出したDPA1*02/04は非特異反応だろうか？
 一方、LS_C1qでは、DPA1*02-DPB1*05の弱反応は認めた

DRとDQ、 α 鎖/ β 鎖 まとめ

- ◆ DRとDQは関連が強いため、日本人集団の連鎖から逸脱する場合は、タイピングミスやambiguityの選択ミスを疑う
- ◆ HLAクラスII分子は α 鎖と β 鎖が会合する構造であり、そのallele pairも集団特異的である
- ◆ 抗体検査ではDQとDPの α 鎖の多型も意識し、 α 鎖と β 鎖どちらの反応であるか総合的に判断する
- ◆ Single試薬の α/β 鎖allele pairは人工的に作られたものも含まれている可能性があり、集団特異的に存在するallele pairと分けて判断する手法も考えられる

全体 まとめ

- ◆ 今回の講演は、書籍や公開されている資料では確認できない内容を中心にまとめました
- ◆ 書籍や公開されている資料は各自で確認してください
- ◆ HLA検査に携わるには、試薬で判定された結果だけでは不十分であり、頻度・ハプロタイプ・連鎖などの知識に基づき総合的に判断する能力に磨きをかけてください
- ◆ 特に移植・輸血医療では、得られたHLA検査結果から、患者の利益・不利益になる多方面の解釈を臨床側に適切に提供できることを期待します