



HLA検査に必要なHLAの基礎知識(2)

2021/4/17

ベリタスWeb講演会

中島文明

HLA検査に必要なHLAの基礎知識

(1) HLAの基礎

頻度の考え方 済み

ハプロタイプ 済み

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

本日の項目

- ◆ 本講演会はHLAに関する入門講座ではありません。
- ◆ HLA検査に関わる基礎的な要素を再確認するための機会としてご利用ください。
- ◆ 論文や公開された資料上で取り上げないような視点を織り交ぜて紹介することを心がけています。
- ◆ ケーススタディでは必ずしも正解に至らず、逆に疑問が膨らむ結果になることもあります。皆様でお考え下さい。
- ◆ 論文や資料などは各自でご確認いただくとともに、初心者向けにはベリタスWEBサイトで公開中の「HLAのいろは」やJSHI初心者講習会に参加するなどでご対応ください。

頻度 高頻度と低頻度の境界？ 訂正



前回配布資料 P.28

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*03:23N	0.0101%	1/5,000	A*26:01	B*40:02	C*03:23N
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*01:169:01	0.0013%	1/40,000	A*24:02	B*54:01	C*01:169:01
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

➡ C*03:23 → C*03:23N, C*03:99 → C*01:169:01 に訂正

DRとDQの連鎖

クラスIIの α 鎖と β 鎖

お願い：前回配布した資料の44頁以降は、内容を見直しておりますので今回の配布資料と差替えてください。

〔招請原著論文〕日本人の4桁レベルの HLAハプロタイプ分布

中島文明, 中村淳子, 横田敏和

神奈川県赤十字血液センター, 検査部

要約

日本人のHLAハプロタイプをHLA-A, -C, -B, -DRB1, -DRB345, -DQA1, -DQB1, -DPB1の8座位におけるHLA遺伝子型4桁レベルで分析した。特にクラスI領域において血清学的タイピングで判別不可能な対立遺伝子, 例えばA*0201やA*0206などが, それぞれ他ローカスとどのような関連を保持しているかを具体的な数値で示すことが目的である。そして比較的低頻度な対立遺伝子が構成するハプロタイプを示す方法を工夫してみた。クラスI領域ではA2, A26, B13, B44, B61, B62, B39および血清学的タイピング困難なCローカスにおいて特徴的な関連が認められた。クラスII領域ではDR-DQ間の非常に高い相関が確認され, DP座でもある程度の関連が認められた。

キーワード: HLAクラスI, ハプロタイプ, 低頻度, RD値

DRとDQの連鎖

骨髄移植予定の患者家族159家系561人（1996～2000年）

HLA-A, B, C, DRB1, DRB345, DQA1, DQB1, DPB1の8座

家系調査による確実なハプロタイプの再構築 → 低頻度での確実性の追求

ハプロタイプ頻度 (haplotype frequencies, HF値)

連鎖不平衡値 (linkage disequilibrium, LD値)

相対連鎖不平衡値 (relative linkage disequilibrium, RD値)

X²値 (chi-square values)

複数ローカスにおけるハプロタイプ頻度と構成する各アレルの遺伝子頻度から求めた値で数値が大きいほど不平衡状態が高いことを示す。

LD値から求めた連鎖の強度の絶対値で、“1”が最大値。

DRとDQの連鎖

表18. DRB1—DRB345 × DQB1—DQA1 (■: RD ≧ 0.3)

DRB1	DQB1										DRB1	DQB1
	DRB345	DQA1	DQA1*01	DQA1*0102	DQA1*0103	DQA1*0201	DQA1*03	DQA1*0401	DQA1*05	DQA1*0601		
DRB1*0101	(Blank)											DRB1*0101
DRB1*1001												DRB1*1001
DRB1*0802												DRB1*0802
DRB1*0803												DRB1*0803
DRB1*1501	DRB5*0101											DRB1*1501
DRB1*1502	DRB5*0102											DRB1*1502
DRB1*1602	DRB5*02											DRB1*1602
DRB1*1301	DRB3*0101											DRB1*1301
DRB1*1201												DRB1*1201
DRB1*1403												DRB1*1403
DRB1*1412	DRB3*0202											DRB1*1412
DRB1*1101												DRB1*1101
DRB1*1307												DRB1*1307
DRB1*1406												DRB1*1406
DRB1*1401												DRB1*1401
DRB1*1407											DRB1*1407	
DRB1*1405											DRB1*1405	
DRB1*1202	DRB3*0301											DRB1*1202
DRB1*1302												DRB1*1302
DRB1*0401	DRB4*0102											DRB1*0401
DRB1*0405	DRB4*01											DRB1*0405
DRB1*0410												DRB1*0410
DRB1*0403												DRB1*0403
DRB1*0406												DRB1*0406
DRB1*0407												DRB1*0407
DRB1*0701												DRB1*0701
DRB1*0901												DRB1*0901

- アレル表記を修正
- DQA1を細分化
- DRB5*02>DRB5*02:02に修正
- DRB4*01>DRB4*01:03に修正
- DRB1*03:01を参考表示で追加
- DRB1*14:05の連鎖を参考追加
- カラー表示化

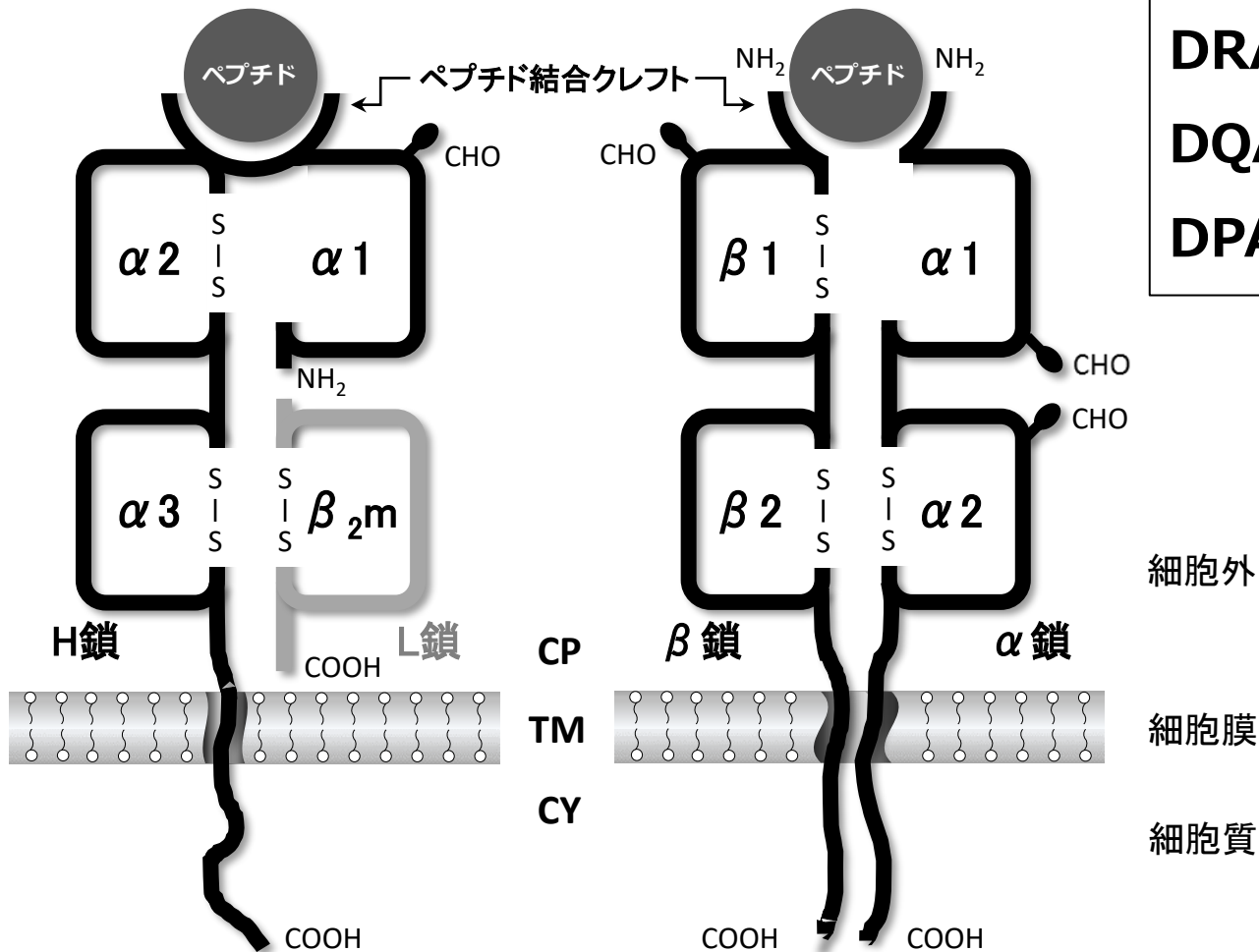
DRとDQの連鎖

DRB1	DQB1	DQB1*05:01 ~ DQB1*06:09										DQB1*03:01 ~ DQB1*04:01										DRB1				
		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*02:01	DQA1*03:03	DQA1*05:03	DQA1*05:05	DQA1*05:06	DQA1*05:07	DQA1*05:08	DQA1*06:01	DQA1*03:01	DQA1*03:02	DQA1*03:03	DQA1*04:01					
DRB1*01:01	(Blank)	■																						DRB1*01:01		
DRB1*10:01	(Blank)		■																						DRB1*10:01	
DRB1*08:02	(Blank)																								DRB1*08:02	
DRB1*08:03	(Blank)																								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

HLAクラス I 分子
(HLA-A, -B, -C)

HLAクラス II 分子
(HLA-DR, -DQ, -DP)



DRA 顕著な多型なし
DQA1 } 多型あり
DPA1 }

α鎖/β鎖 DRAの多型

AA Pos.	-21	-11	-1	10	20	30	40	210	220		
DRA*01:01:01:01	MAISG	VPVLGFFIIA	VLSAQESWA	IKEEHVIIQA	EFYLNPDQSG	EFMFDFDGDE	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 } 多型あり

DPA1 }

↑
Cyto-plasmic tail

α鎖/β鎖

DQA1の多型



HLA	allele pair coated on single beads	
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01
	DQA1*03:01	DQB1*02:01
	DQA1*04:01	DQB1*02:01
	DQA1*05:01	DQB1*02:01
	DQA1*02:01	DQB1*02:02
DQ7	DQA1*02:01	DQB1*03:01
	DQA1*03:01	DQB1*03:01
	DQA1*05:03	DQB1*03:01
	DQA1*06:01	DQB1*03:01
	DQA1*05:05	DQB1*03:19
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:02
	DQA1*03:01	DQB1*03:02
	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

HLA	allele pair coated on single beads	
DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:01
	DQA1*03:03	DQB1*04:01
	DQA1*02:01	DQB1*04:02
DQ5	DQA1*04:01	DQB1*04:02
	DQA1*01:01	DQB1*05:01
	DQA1*01:02	DQB1*05:02
DQ6	DQA1*01:01	DQB1*05:03
	DQA1*01:03	DQB1*06:01
	DQA1*01:01	DQB1*06:02
	DQA1*01:02	DQB1*06:02
	DQA1*01:03	DQB1*06:03
	DQA1*01:02	DQB1*06:04
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:02
	DQA1*01:02	DQB1*06:09

- 日本人連鎖
- 日本人以外

青字 LS supplement

α鎖/β鎖

DPA1の多型



HLA	allele pair coated on single beads	
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 coated on single beads	
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
DP28	DPA1*01:03	DPB1*28:01
	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

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、抗体特異性を確定するために様々な組合せで構成されている。同一の β 鎖 alleleでも α 鎖との組合せで反応性に差異が生じる可能性を意識して判定する

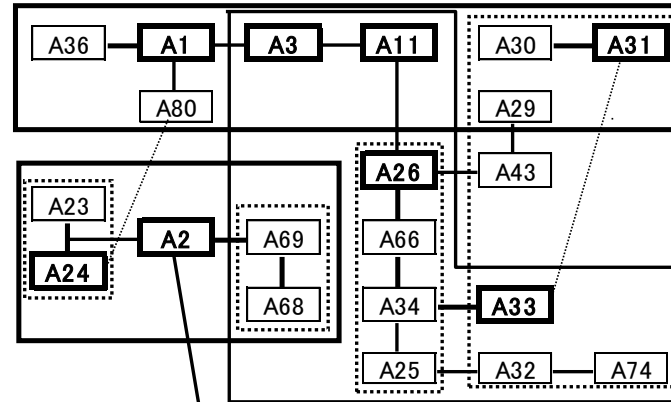
CREGとEpitope

実際に見つかる抗血清の特異性

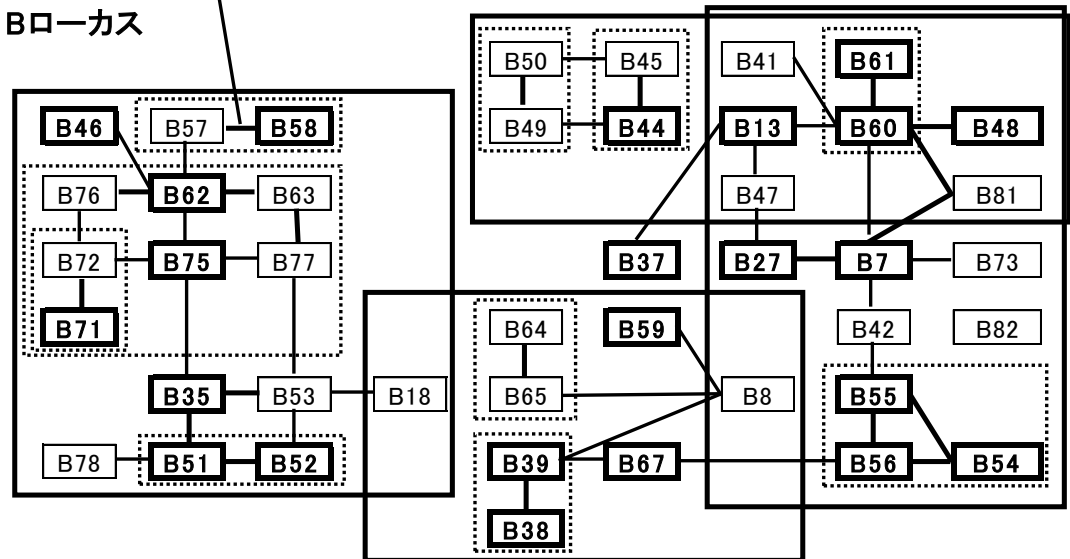
- A1+A36
- A1+A36+A80+A23+A24
- A3+A11
- A30+A31
- A31+A33
- A2+A24
- A2+A68+A69
- A2+B57+B58
- B62+B75
- B62+B57
- B35+B51+B53
- B51+B52
- B38+B39+B67
- B44+B45
- B7+B27
- B7+B60+B48
- B60+B61+B13
- B54+B55
- B55+B56 etc.

整理
統合

Aローカス



Bローカス



CREG LCTタイピング



複数の抗血清を組み合わせることで特異性を決定できる！

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
111111888811	111111181111	111188181111	111111111111	111111111111	111111111111	111111111111	111111111111	111111118888	111881111186		
AAA AAAAAAA	AA6AAAAAA	BB BBBB BBBB	BB5BBBBB999B	BB BBBBBB BB	CCCCCCCCC88						
113 3222222	220222333	44 55555 7777	550555330006	22 444666 ww	wwwwwwwww00						
N 44	442555000	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						
000 01666	0 000 2	000 5 55		0011	7777 44						
111 20999	3 111 9	222 U UU		5500	77						
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

2. HLA抗体検出結果の解釈が困難な理由

HLAシステムは**型からみると対立遺伝子=抗原**となるのでシンプルで判りやすい。これを逆に抗体特異性からみると、一つのHLA対立遺伝子が発現するエピトープは複数あり、別の対立遺伝子では一部が共通で、さらに別の対立遺伝子では別の部分が共通であるというように、それぞれに**共通エピトープとして重なり合っている**。例えば、HLA-B7, B48, B60は178番目のアミノ酸がリジンを共通にもつが、HLA-B7, B27, B60, B61, B13は163番目のアミノ酸がグルタミン酸を共通にもつ。この二つの抗原エピトープに対する特異性、前者を**B7+B48+B60**、後者を**B7+B27+B60+B61+B13**という表記になり、HLA抗体特異性が多くの抗原に対する反応になってしまうことの答えがここにある。

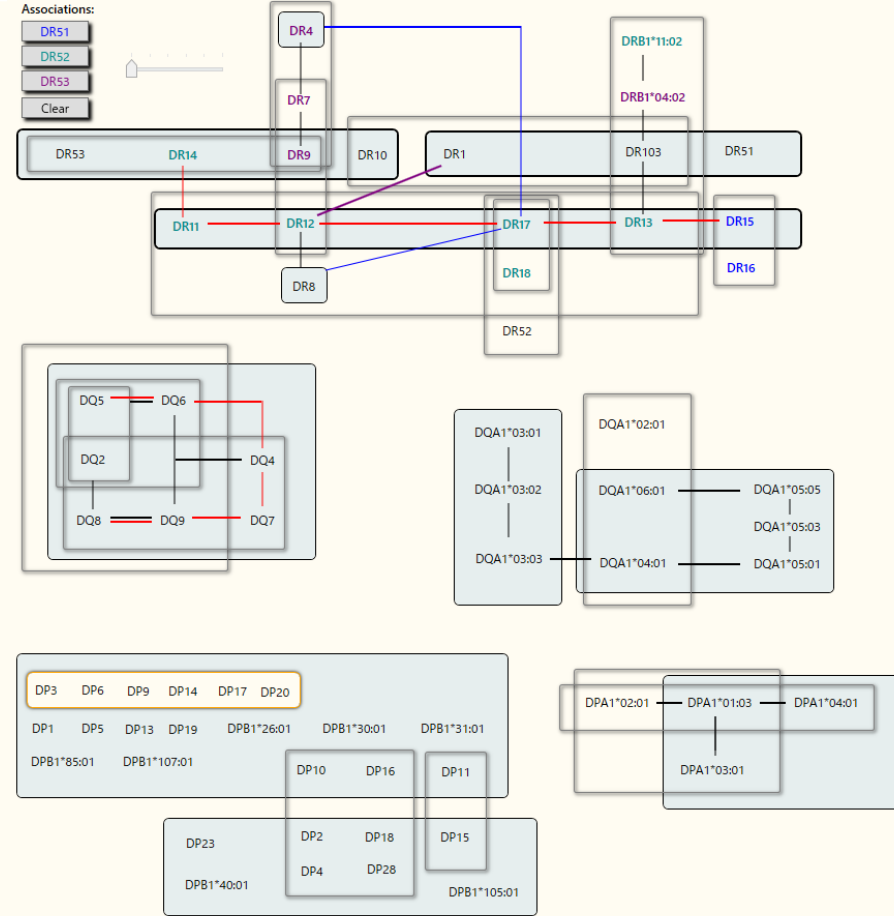
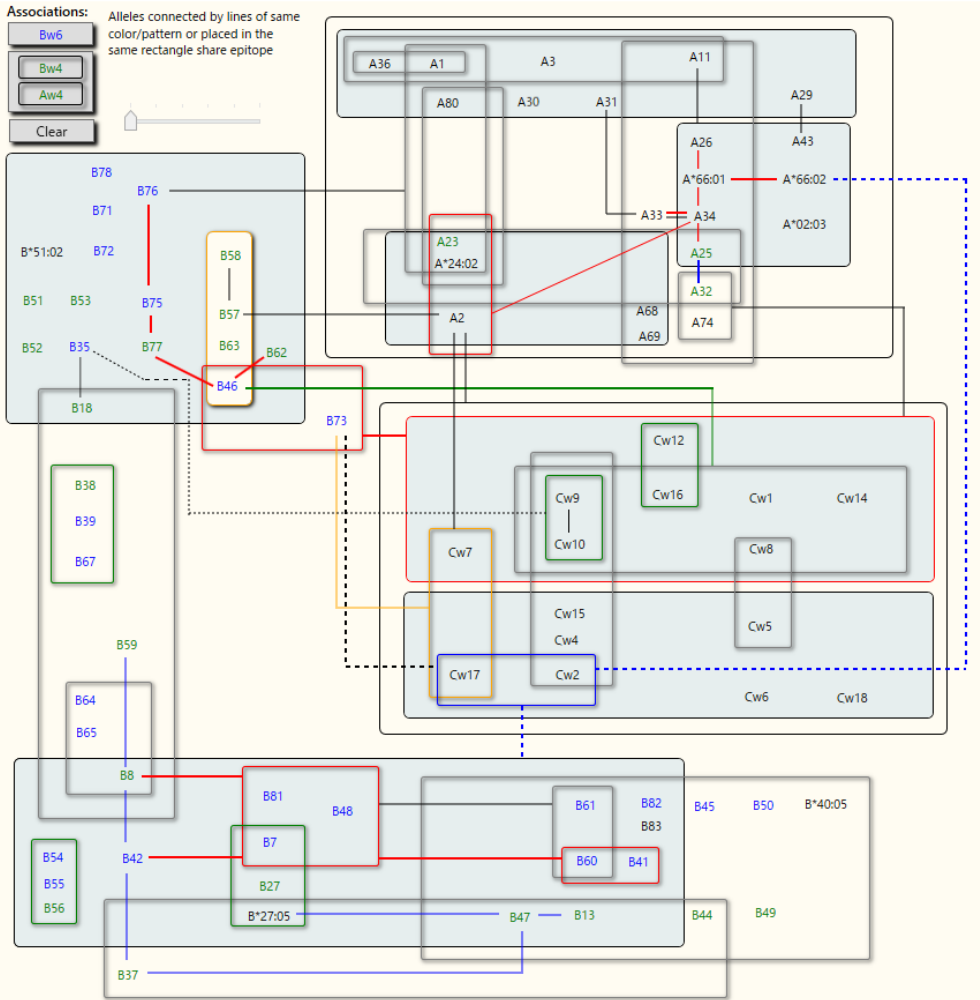
～中略～

さらに厄介なことに、我々が日常扱う検体は**アロ抗体**であり、複数のエピトープに対する抗体が混在した状態が普通である。前述の2種類が混在していれば、その特異性は**HLA-B7+B27+B48+B60+B61+B13**ということになる。逆に、この特異性であれば2種類の抗体が混在したものと断定できるわけではなく、B7+B27やB13単独など、これに含まれる別のエピトープに対する抗体も否定できない。

CREG 2D CREG Map (sero)

HLA Class I

HLA Class II



再確認 HLAの大きさ

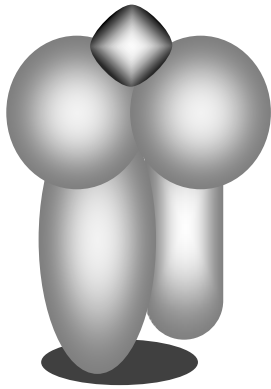
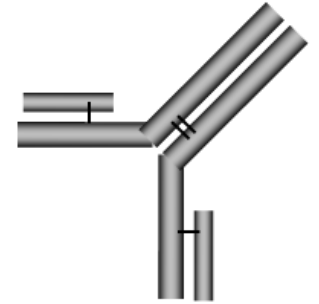
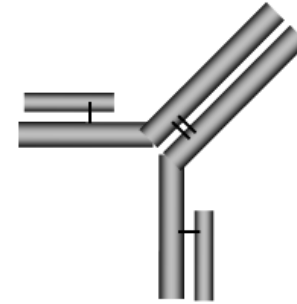
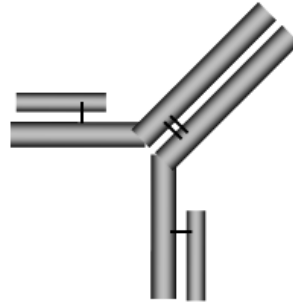
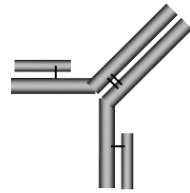
リンパ球とHLA抗原のサイズ感で最も近いのは？

Lymphocytes

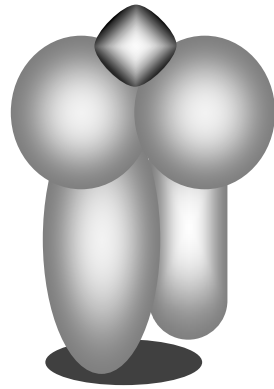


- ← A
- ← B
- ← C
- ← D
- ← E

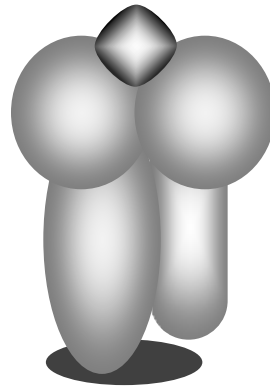
HLA抗体とHLA抗原のサイズ感で最も近いのは？



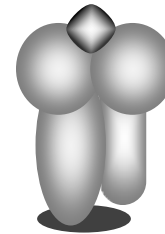
A



B



C



D



E

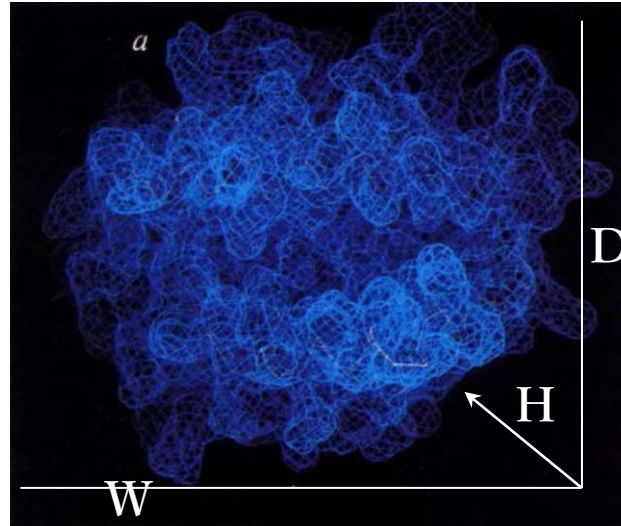
再確認

HLAの大きさ

リンパ球
6~15 μm

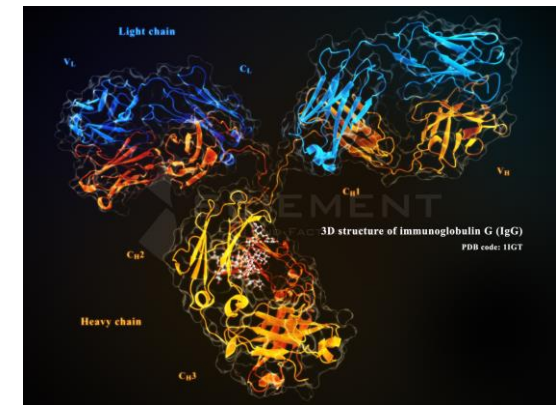
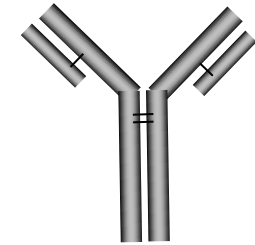


HLA抗原
40x50x70 Å (DWH)
MW \cong 60,000



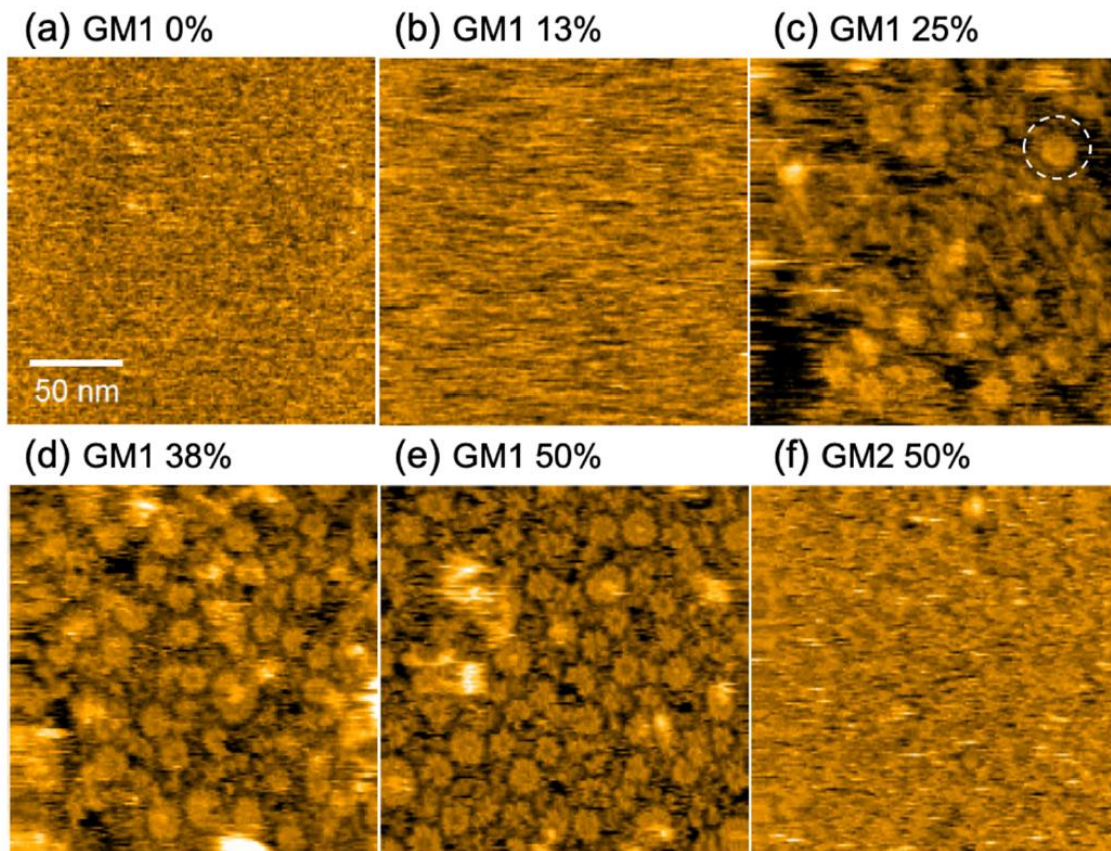
Bjorkman PJ, et al. *Nature* **329**: 506–512, 1987

HLA抗体(IgG)
10~15nm
MW \cong 150,000



$\mu\text{m} = 10^{-6}\text{m}$
 $\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$
 $\text{Å} = 10^{-10}\text{m}$

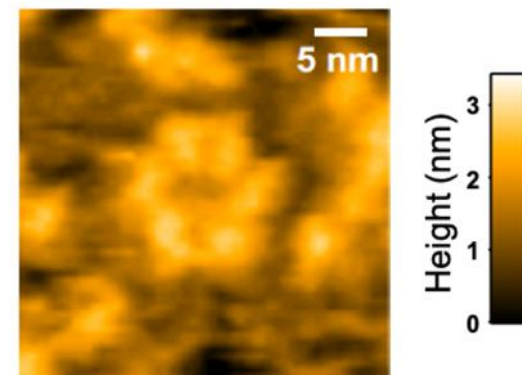
<http://www.sciement.com/jp/works/prerender/IgG.html>



高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)でイメージングした、ヒトガングリオシドGM1固相膜に結合するIgGの抗原依存性六量体環形成。このIgGリング特異的に補体成分C1qの動員を認めた(動画あり)。

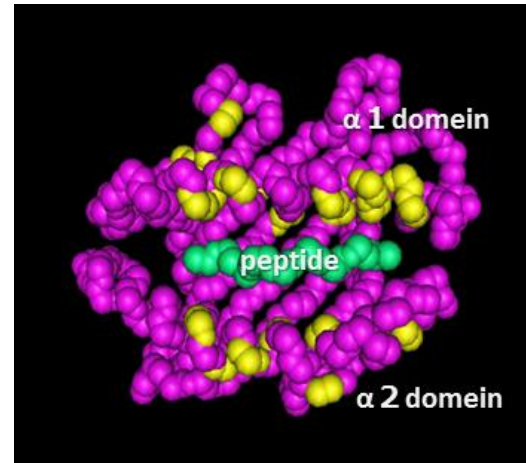


(g)



Epitope 抗原決定基

- ◆ 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
- ◆ HLAは各抗原同士で共通するアミノ酸置換を保有するため、一つの抗体が複数の抗原との反応様態を示す。



様々な抗体が
エピトープとして認識するHLA
抗原上の部位

● 共通部位

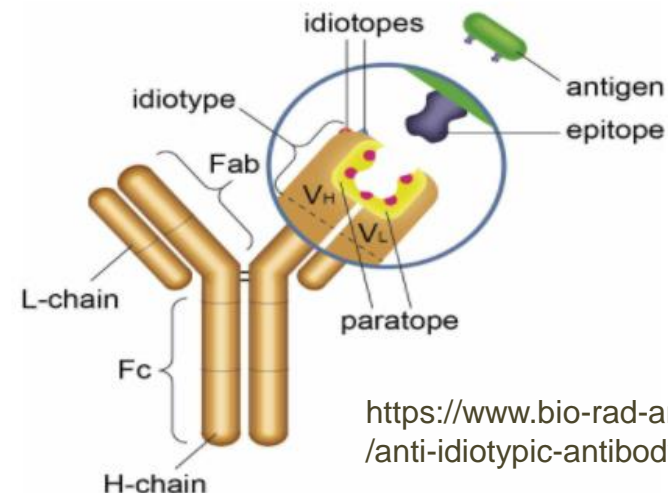
Nadim El-Awar らのデータより

エピトープ (epitope)

抗体が結合する抗原の構造単位

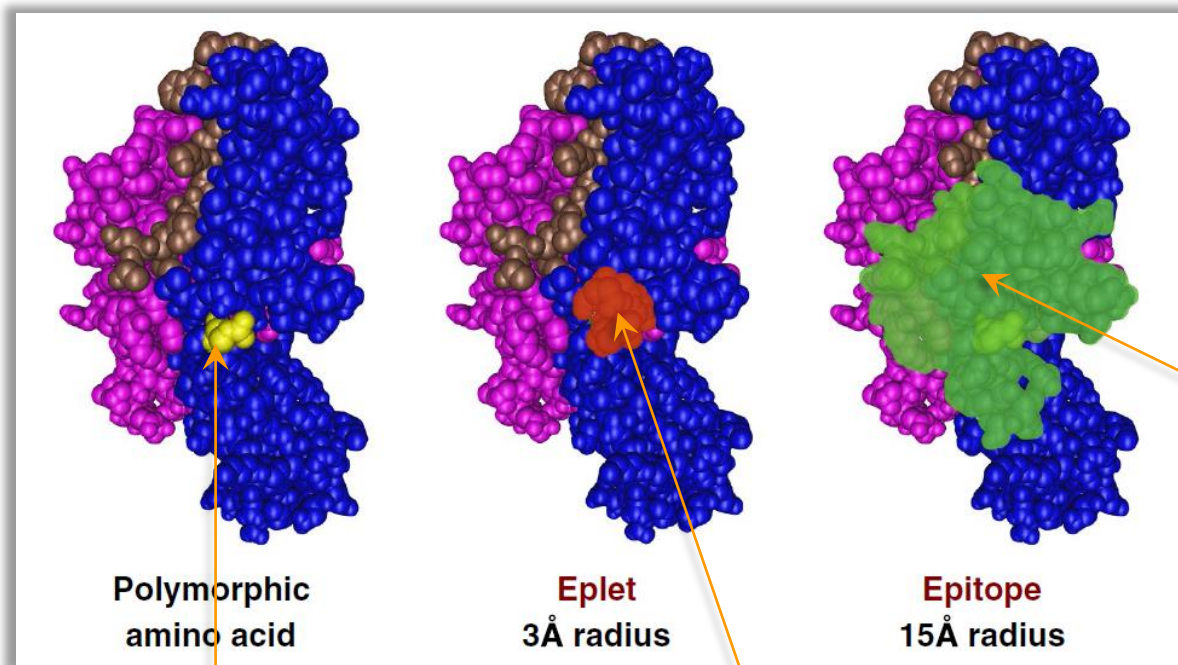
パラトープ (paratope)

抗原と結合する抗体の立体構造



<https://www.bio-rad-antibodies.com/anti-idiotypic-antibody.html>

Epitope 抗原決定基



Wiebe C, et al.
Am J Transplant. 19:1708–1719, 2019

エピトープ (緑色) は、抗体パラトープに典型的な半径15Å (1.5nm)内のすべてのアミノ酸を表す。

構造

アミノ酸多型 (黄色) は、アロ認識を促進するドナーとレシピエント間のミスマッチの最も基本的な単位。

情報

エプレット (赤色) は、HLA分子の表面上またはその近くの半径3Å (0.3nm)内の単一か少数のアミノ酸多型のパッチとして定義され、エピトープ-パラトープ界面の最小機能単位を表す。

パラトープの中央の相補性決定領域との相互作用を通じて抗体の特異性が決定される。

機能

移植など異なった
個体どうしの
HLA型マッピング

Epitope Matching

2. HLA抗体検出結果の解釈が困難な理由

他の血液型のように一つ一つのエピトープに名称が規定されていればそれも解決されようが、そうすると抗原名との関係が判らなくなってしまう。HLA検査を行う重要な意義の一つとしてマッピングがある。移植などで異なった個体の**HLA型どうしのマッピング**もあれば、輸血などで**HLA型とHLA抗体のマッピング**もある。後者の場合、抗原名と抗体名が比較できるような表現手段をとらないと判断が難しくなる。この点がHLAの持つ宿命で拭いきれないジレンマでもある。

Nakajima F. *MHC* Vol.13, No2: 131-137, 2006 (p.25の中略部分)

Epitope Analysis

HLA型とHLA抗体の
マッピング
許容抗原・DSA判定

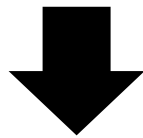
～2000年：血清学的検査

細胞性免疫：Antigen matching

HLA型一致が優先で T cell epitope まで考慮していない

液性免疫：ダイレクト・クロスマッチ、**タイピング抗血清の確保**

抗血清の特異性解析のツールとして Serograph, Epitope analysis を導入



2000年～：DNAタイピング、マイクロビーズ法

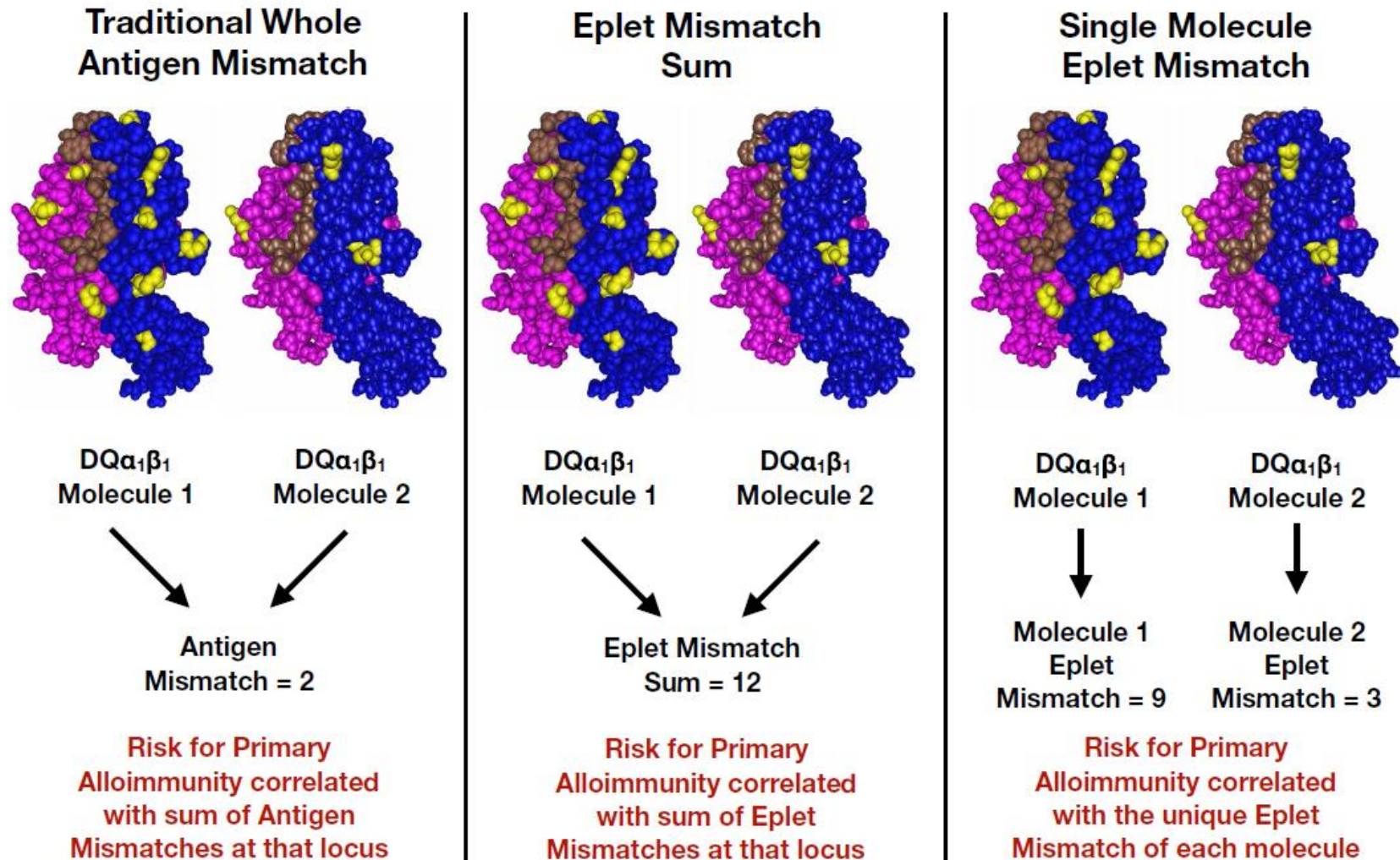
細胞性免疫：Allele matching → **Epitope Matching**

DNAタイピングの普及で T cell epitope の解析が可能となる

液性免疫：**仮想クロスマッチ、DSAの判定** → **Epitope Analysis**

DNAタイピングとシングルビーズの普及で詳細な判定が可能となる

補足 HLAマッピング方法の進展



*Polymorphic eplets mismatched with donor in yellow (theoretical example), alpha chain is pink, beta chain is blue, peptide is brown

CREGとEpitope まとめ

CREG vs Epitope

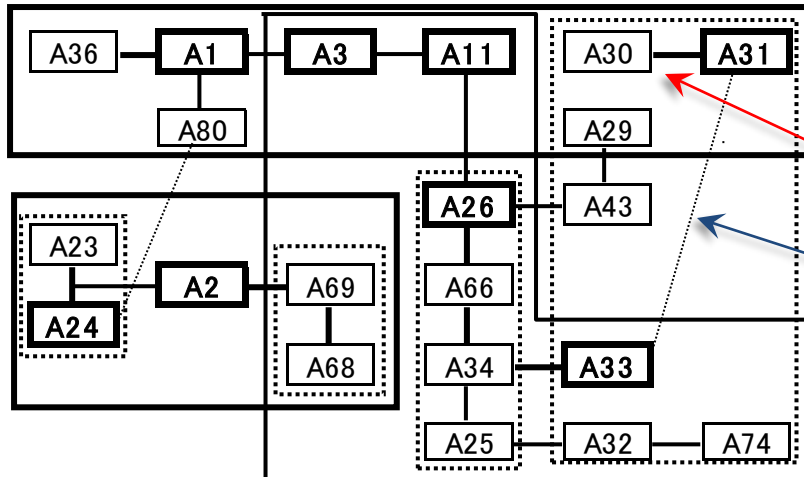
抗体特異性に基づく抗原の分類で、抗原をグループ化して類似性を図式化したもの

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
 旧来からの経験則
 実際の反応
 説明のつかない反応もある

↔ 抗原の設計図に基づく分類
 ↔ HLA遺伝子解析で明確化
 ↔ 反応の予測
 ↔ 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	1112333333344445556666677777788889 37917940123456134824623567034678901230
Consensus	HYFSREADTQFVRF AQRRIQGQERNVHTD VDLGTLRGA
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-----R-I-----

56R (red box) and 73I (blue box) are highlighted in the HLA-A*31:01 and HLA-A*33:03 sequences.

補足 CREGとEpitopeの融合

Cross-rective ~~antigen group~~ epitope groups

生体反応として有効と考えられるエピトープに名称を付けた分類

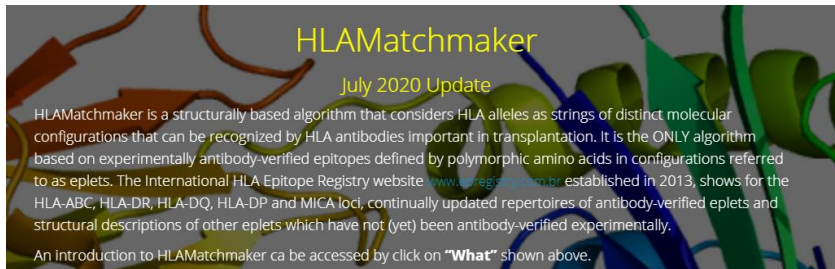
CREG: 抗体の反応性に基づく分類
Epitope: 抗原の設計図に基づく分類

Class I						
Class	Epitope Name	Sero Group	AA Position	Polymorphic Residues	Exposed	Antibody Reactivity
I	1C		1	1C	Yes	
I	16S		16	16S	Yes	
I	17RS		14,17	R,S	Yes	
I	17WR		14-17	14W17R(49E)	Yes	
I	41T		41	41T	Yes	Confirmed
I	43RRM		43-44-45	43R44R45M	Yes	
I	44KM ₃		44,45 (149,150,151,152) (: K,M (A,V,H,A) (V)		Yes	Confirmed
I	44RM		44-45	44R45M	Yes	
I	44RMA		44-45-46	44R45M46A	Yes	Confirmed
I	44RME		44-45-46	44R45M46E(67V)	Yes	
I	44RT		44,45,46	R,T,E	Yes	Provisional
I	44RT+69TNT		44-45-46 + 69-70-71	44R45T46E + 69T70N71T	Yes	Provisional
I	45EE		45-46	45E46E	Yes	

➡ 確認済

➡ 暫定的

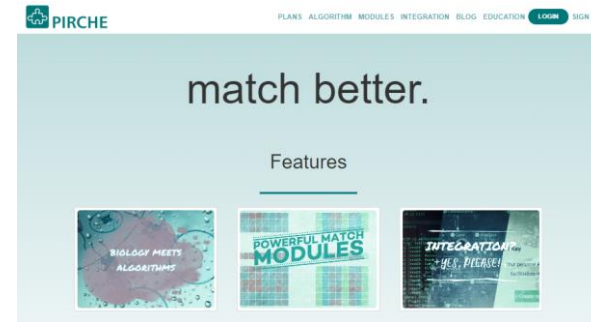
補足 関連サイト



HLAMatchmaker
July 2020 Update

HLAMatchmaker is a structurally based algorithm that considers HLA alleles as strings of distinct molecular configurations that can be recognized by HLA antibodies important in transplantation. It is the ONLY algorithm based on experimentally antibody-verified epitopes defined by polymorphic amino acids in configurations referred to as eplets. The International HLA Epitope Registry website www.epregistry.com.br established in 2013, shows for the HLA-ABC, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP and MICA loci, continually updated repertoires of antibody-verified eplets and structural descriptions of other eplets which have not (yet) been antibody-verified experimentally.

An Introduction to HLAMatchmaker can be accessed by click on "What" shown above.



PIRCHE PLANS ALGORITHM MODULES INTEGRATION BLOG EDUCATION LOGIN SIGN UP

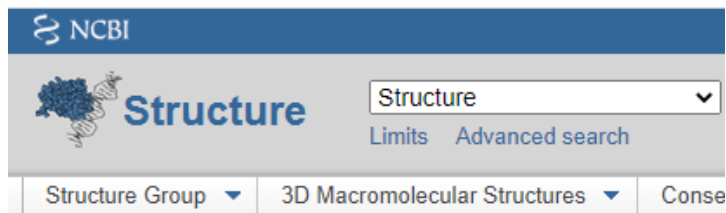
match better.

Features

- BIOLOGY MEETS ALGORITHMS
- POWERFUL MATCH MODULES
- INTEGRATION - YES, PLEASE!

<http://www.epitopes.net/>

<https://www.pirche.com/pirche/#/>



NCBI

Structure

Structure Limits Advanced search

Structure Group 3D Macromolecular Structures

iCn3D: web-based 3D structure viewer

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/icn3d/docs/icn3d_about.html



RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Learn

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

172560 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education

Enter search term(s)

Advanced Search | Browse Annotations

PDB-101 PDB EMDataResource Nucleic Acid Database Worldwide Protein Data Bank Foundation

<http://www.rcsb.org/>



HLA Epitope Registry

<https://www.epregistry.com.br/>

Epitope Analysis

Case 1: A24陰性のBw4 epitope

Case 2: DQ α 鎖 / β 鎖エプレット

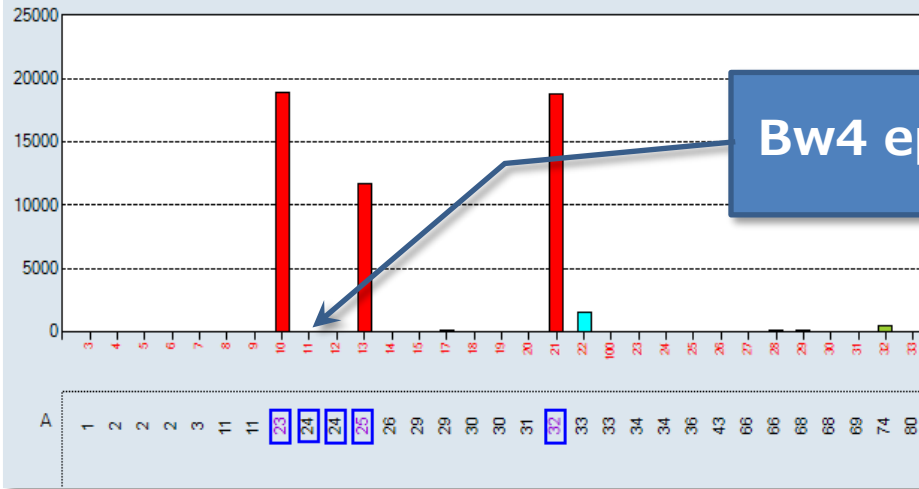
Epitope Analysis

Case 1 A24陰性のBw4 epitope



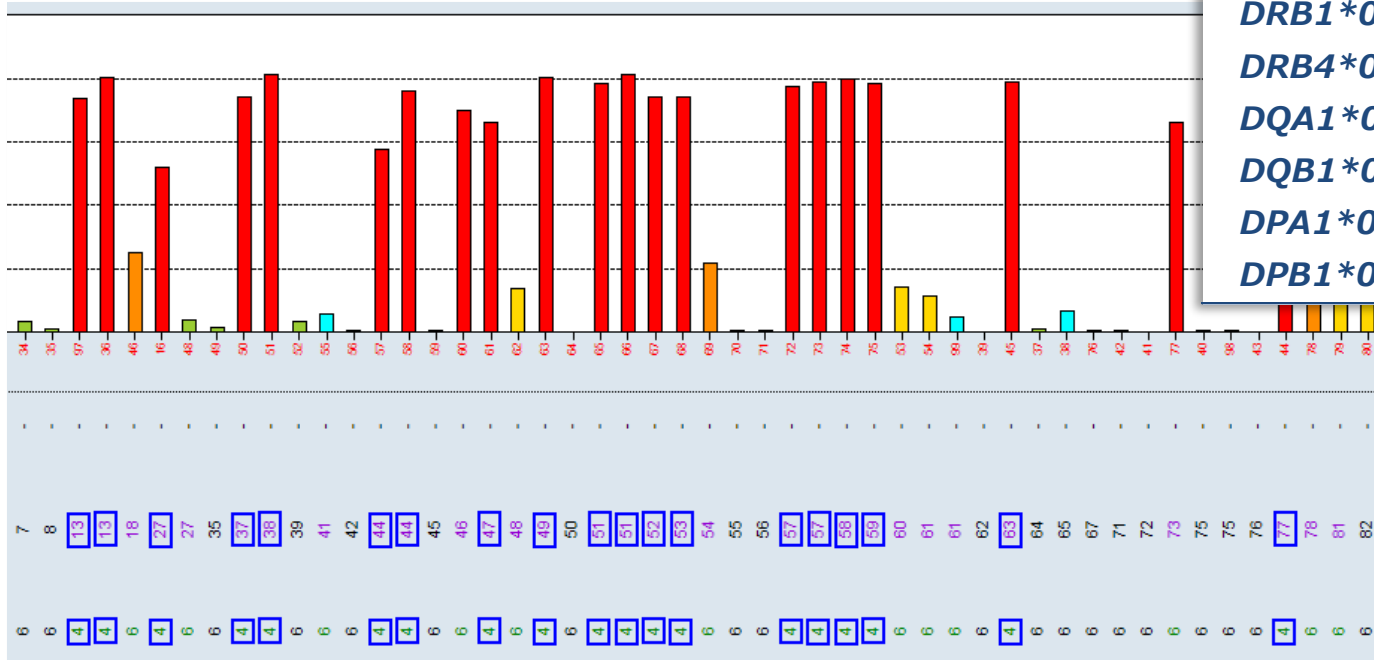
SH2702 (JSHI-19th. QCWS/2015)

Bw4 epitope でA24が反応していない？



HLA type SH2702

A*24:02	A*31:01
B*15:01	B*56:01
C*04:01	-
DRB1*04:06	DRB1*08:03
DRB4*01:03	-
DQA1*01:03	DQA1*03:01
DQB1*03:02	DQB1*06:01
DPA1*01:03	DPA1*02:02
DPB1*02:01	DPB1*05:01



Epitope Analysis

Case 1 A24陰性のBw4 epitope



SH2702 (JSHI-19th. QCWS/2015)

HLA Matchmaker

HLA Fusion™

Epitope Matching | Epitope Analysis

Class I
 Class II
 MICA
 Patient:

Epitope Library:
 2009/01/08
 2020/12/11

 Donor / Immunizer:

Analysis Cutoff
 MM Cutoff
 Manual

Data Type: Cutoff: Mean of Self (m): SD: m+3SD:

Select	Sample ID	Sample Date	Patient	Well Position	Session Name
<input type="checkbox"/>	206331			G3	160909-LS1sup_002_ID9595
<input type="checkbox"/>	206331			C1	110106-LS1_006_ID3406
<input type="checkbox"/>	206331			E4	120302-LSsup_J1_ID4978
<input checked="" type="checkbox"/>	206331			B3	150113-LS1_008_ID8893

206331 / 150113-LS1_008_ID8893

Ab Verified
 Other
 All
 # of Eplets Only

Allele	Sero	Bead ID	Locus	Raw	Baseline
B*51:02	B51,Bw4	066	B	20415	20312
B*38:01	B38,Bw4	051	B	20355	20273
B*49:01	B49,Bw4	063	B	20166	20070
B*15:13	B77,Bw4	044	B	20124	20028
B*58:01	B58,Bw4	074	B	20048	19940
B*15:16	B63,Bw4	045	B	19854	19755
B*57:03	B57,Bw4	073	B	19901	19742
B*51:01	B51,Bw4	065	B	19860	19670
B*59:01	B59,Bw4	075	B	19757	19619
B*57:01	B57,Bw4	072	B	19499	19374
B*44:03	B44,Bw4	058	B	19100	19000
A*23:01	A23	010	A	19056	18962
A*32:01	A32	021	A	18861	18762
B*52:01	B52,Bw4	067	B	18654	18567
B*53:01	B53,Bw4	068	B	18653	18537
B*37:01	B37,Bw4	050	B	18728	18535
B*47:01	B47,Bw4	061	B	16604	16509
B*44:02	B44,Bw4	057	B	14484	14387
B*27:05	B27,Bw4	016	B	13145	13054
A*25:01	A25	013	A	11809	11700

All positive epitopes (all locu 41) 20/40 Positive Alleles Covered.

Epitope	# Alleles	Locus	Donc Allele	Residue
<input checked="" type="checkbox"/> 82LR+144QR	20	A,B	Not	82L83R + 144Q145R
<input type="checkbox"/> 82LR+736T	15	B	Not	73R82L83R + 138T
<input type="checkbox"/> 71TTN	12	B		71T73T77N
<input type="checkbox"/> 76VRN	11	B,C		76V79R80N
<input type="checkbox"/> 76VS	10	B,C		76V77S79R80N
<input type="checkbox"/> 65QKR+76VS	10	B,C		62R63E65Q66K67Y69R7...
<input type="checkbox"/> 80I+69TNT	8	B		80I + 69T70N71T
<input type="checkbox"/> 73TVS	8	B,C		69R73T76V77S
<input type="checkbox"/> 80TLR	7	B		76E79R80T82L83R
<input type="checkbox"/> 65RNA+80I	6	A,B		65R66N69A + 76E79R80I...
<input type="checkbox"/> 80TA	4	B		76E77N79R80T81A82L

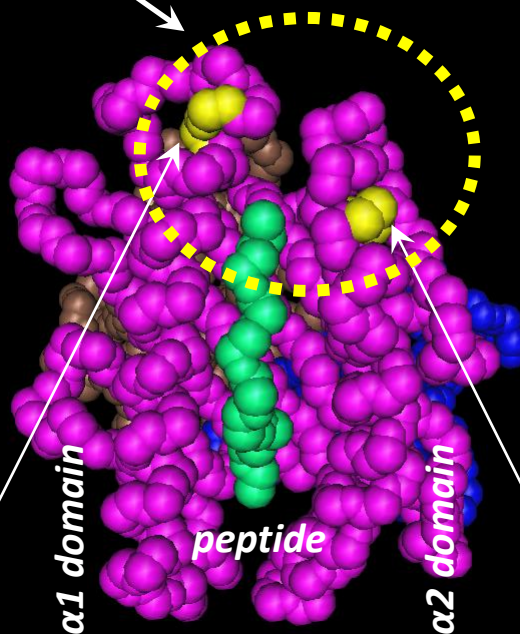
95.9 POS 5101
68.54 POS 5101

Epitope Analysis

Case 1 A24陰性のBw4 epitope

AA Pos	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
A*01:01	WIEQEGPEYW	DQETRNMKAH	SQTRANLGT	LRGYNQSED	GSHTIQIMYG	CDVGPDRFL	RGYRQDAYDG	KDYIALNEDL	RSWTAADMAA	QITKRKWEAV
A*02:01	-----	-G--KV-	--H-VD-	-----	-A----	-V-R--	---S-W--	---H-Y---	-----	-T--H--A
A*03:01	-----	-----	-V--Q	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*11:01	-----	-----	-V--Q	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*26:01	-----	-RN--V-	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*30:01	-----	-R-----	-V--Q	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*31:01	-----	-R-----	-V--	-I-VD-	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*33:03	-----	-RN--V-	-I-VD-	-----	-A----	-----	-----	-----	-----	-----
A*23:01	-----	-E--GKV-	-----	-E--RI	ALR	-A----	-----	-----	-----	-----
A*24:02	-----	-E--GKV-	-----	-E--RI	ALR	-A----	-----	-----	-----	-----
A*24:03	-----	-E--GKV-	-----	-E--RI	ALR	-A----	-----	-----	-----	-----
A*25:01	-----	-RN--V-	-----	-ES--RI	ALR	-----	-----	-----	-----	-----
A*32:01	-----	-----	-V--	-----	-ES--RI	ALR	-----	-----	-----	-----

82LR(α1), 144Q(α2)の組合せを一つの EpletとするとLS特異性と一致する



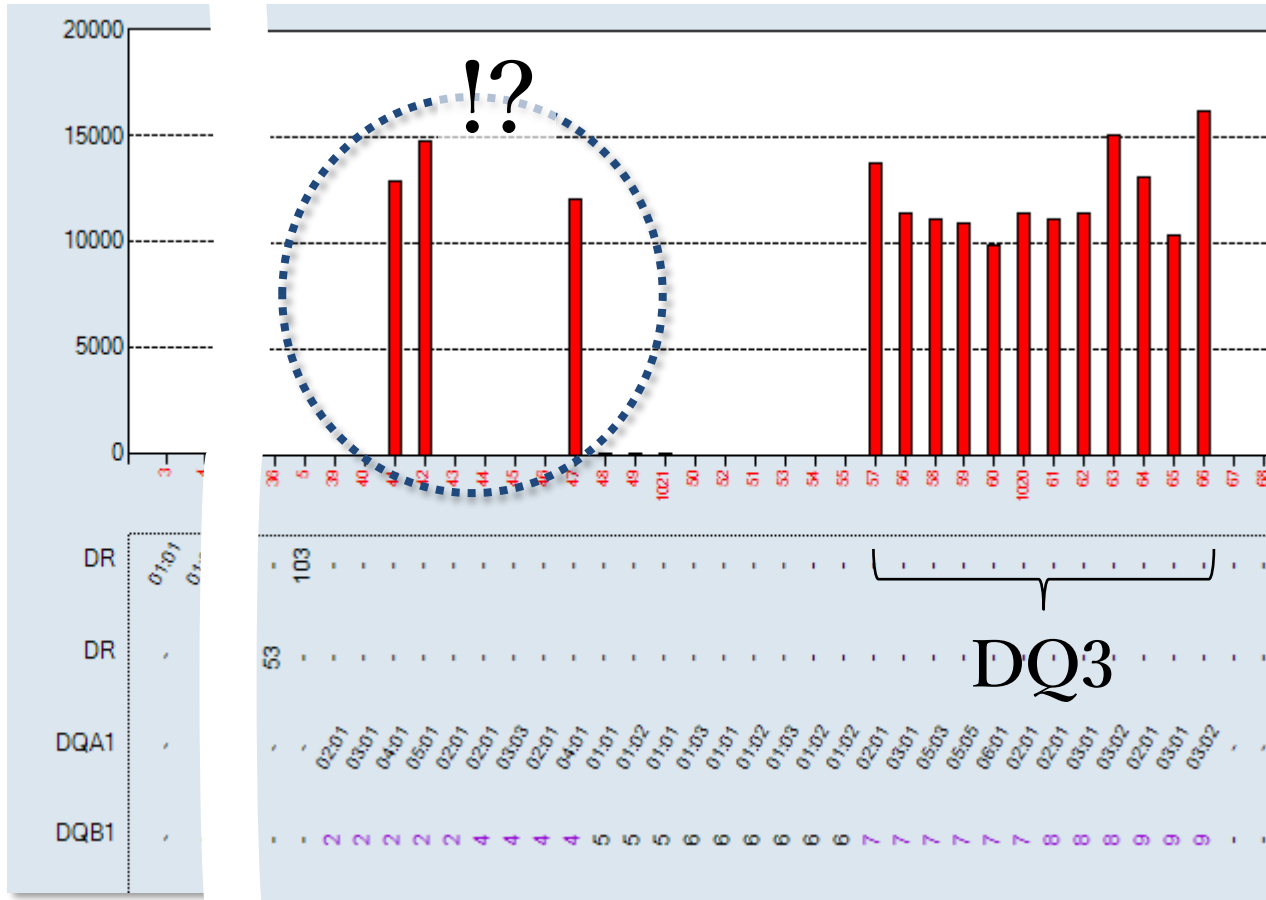
AA Pos	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
B*07:02	WIEQEGPEYW	DRNTQIYKAQ	AQTDRESLRN	LRGYNQSEA	GSHI	-----	-----	-----	RSWTAADTAA	QITKRKWEAA
B*15:01	-----	--E--S-TN	T--Y----	-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*35:01	-----	-----	-F-TN	T--Y----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*39:01	-----	-----	-C-TN	T-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*40:01	-----	--E--S-TN	T--Y----	-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*40:02	-----	--E--S-TN	T--Y----	-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*46:01	-----	--E--K--R-	-----	-V----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*48:01	-----	--E--S-TN	T--Y----	-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*55:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*13:01	-----	--E--S-TN	T--Y--N--T	ALR	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*27:04	-----	--E--C--K	-----	-T--LR	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*37:01	-----	--E--S-TN	T--Y--D--T	LR	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*38:02	-----	--E--S-TN	T--Y--N--T	ALR	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*44:03	-----	--E--S-TN	T--Y--N--T	ALR	-----	-----	-----	-----	S-----	-----
B*51:01	-----	-----	-F-TN	T--Y--N--I	ALR	-----	-W-T--	-----	S-----	-----
B*52:01	-----	--E--S-TN	T--Y--N--I	ALR	-----	-----	-W-T--	-----	S-----	-----
B*58:01	-----	-GE--RNM--S	-----	-Y--N--I	ALR	-----	-II-R--	-----	S-----	-----
B*59:01	-----	-----	-F-TN	T--Y--N--I	ALR	-----	-W-T--	-----	S-----	-----

SH2702

82LR

144Q

SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)



Epitope Analysis

Case 2 DQ α鎖 / β鎖エプレット



SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)

HLA	allele pair coated on single beads		LS_IgG baseline	LS_C1q baseline	LCT score
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01	0	1	n.t
	DQA1*03:01	DQB1*02:01	0	2	n.t
	DQA1*04:01	DQB1*02:01	12,923	147	n.t
	DQA1*05:01	DQB1*02:01	14,803	19,171	1
	DQA1*02:01	DQB1*02:02	0	0	1
DQ7	DQA1*02:01	DQB1*03:01	13,766	79	n.t
	DQA1*03:01	DQB1*03:01	11,450	33	n.t
	DQA1*05:03	DQB1*03:01	11,185	24,727	8
	DQA1*06:01	DQB1*03:01	9,879	24,484	8
	DQA1*05:05	DQB1*03:19	10,930	25,589	n.t
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:19	12,163	0	n.t
	DQA1*02:01	DQB1*03:02	11,139	39	n.t
	DQA1*03:01	DQB1*03:02	11,459	17	1
DQ9	DQA1*03:02	DQB1*03:02	15,163	90	n.t
	DQA1*02:01	DQB1*03:03	13,097	37	1
	DQA1*03:01	DQB1*03:03	10,390	15	n.t
DQ4	DQA1*03:02	DQB1*03:03	16,305	83	1
	DQA1*02:01	DQB1*04:01	0	20	n.t
	DQA1*03:03	DQB1*04:01	0	2	1
DQ5,6	DQA1*02:01	DQB1*04:02	0	4	n.t
	DQA1*04:01	DQB1*04:02	12,104	126	1
			(-)	(-)	(-)

LS_IgG

DQA1*04+05+06
DQB1*03

LS_C1q

・ DQA1*04+05+06
α鎖/β鎖 eplet
の可能性？

LCT

・ DQB1*03:01(DQ7)

■ 日本人連鎖
■ 日本人以外
無色 未確認のアレルペア
青字 LS supplement

Epitope Analysis

Case 2 DQ α鎖 / β鎖エプレット



SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)

HLA Matchmaker

HLA Fusion™

Epitope Matching | Epitope Analysis

Class I
 Class II
 MICA

Epitope Library: HMM-CL02-0620-CAT-00
 2009/05/07
 2021/04/09
 Find

Select	Sample ID	Sample Date	Patient	Well Position	Session Name
<input checked="" type="checkbox"/>	209349			C2	100120-LS2_006_ID2149
<input type="checkbox"/>	209349			A6	120302-LSsup_J1_ID4978-2
<input type="checkbox"/>	209349			28(1,D4)	171222-LS2sup_002_20171222
<input type="checkbox"/>	209349			37(1,E5)	180129-LS2_011-C1q_20180128

209349 / 180320-LS2_012-IgG_20180320_162245

Read LABScreen

Ab Verified
 Other
 All
 # of Eplets Only
 iCn3D
 Latest Version
 Rxn

Allele	Sero	Bead ID	Locus	Raw	Baseline	Ratio
DQA1*04:01	DQ2	041	DQ	13045	12922	172.55
DQA1*04:01	DQ4	047	DQ	12231	12104	157.37
DQA1*05:01	DQ2	042	DQ	15011	14802	125.14
DQA1*05:03	DQ7	058	DQ	11254	11184	235.03
DQA1*05:05	DQ7	059	DQ	11019	10929	189.49
DQA1*06:01	DQ7	060	DQ	9948	9878	207.12
DQB1*03:01	DQ7	057	DQ	13876	13766	200.99
DQB1*03:01	DQ7	056	DQ	11596	11450	132.35
DQB1*03:01	DQ7	058	DQ	11254	11184	235.03
DQB1*03:01	DQ7	059	DQ	11019	10929	189.49
DQB1*03:01	DQ7	060	DQ	9948	9878	207.12
DQB1*03:02	DQ8	063	DQ	15246	15163	277.84
DQB1*03:02	DQ8	062	DQ	11584	11458	150.46
DQB1*03:02	DQ8	061	DQ	11269	11138	141.27
DQB1*03:03	DQ9	066	DQ	16413	16304	241.93
DQB1*03:03	DQ9	064	DQ	13232	13096	161.27
DQB1*03:03	DQ9	065	DQ	10541	10390	116.73

α鎖およびβ鎖で別々のエプ
トープ候補しか表示しない。
α鎖/β鎖エプレットの候補はサ
ポートされていない。

DQA **DQB**

All positive epitopes (all locu 9): 17/32 Positive Alleles Covered.

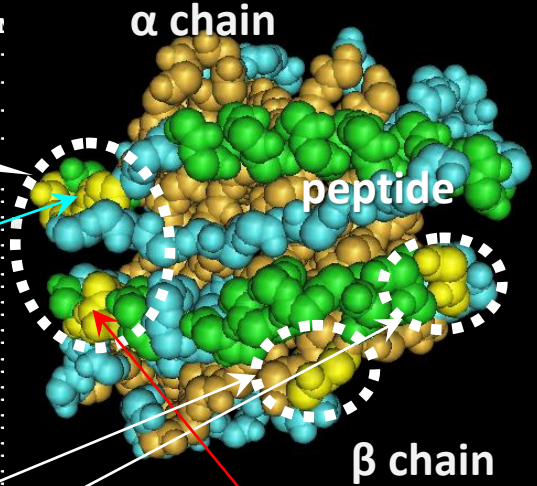
Epitope	# Alleles	Locus	Donor Allele Not in Panel	Residue
<input checked="" type="checkbox"/> 55PP	11	DQ		55P56P
<input type="checkbox"/> 55PPD	8	DQ		55P56P57D
<input checked="" type="checkbox"/> 40GR	6	DQ		40G 47C 50V
<input checked="" type="checkbox"/> 45EV	5	DQ		45E46V47Y
<input type="checkbox"/> 56T	3	DQ		56I57T
<input type="checkbox"/> 75S	3	DQ		75S 156L 163
<input type="checkbox"/> 55PPA	3	DQ		55P56P57A
<input type="checkbox"/> 37L	2	DR		37L
<input type="checkbox"/> 160S	1	DQ		160S

POS 2069
 POS 2069
 POS 2069
 POS 2069

Epitope Analysis

Case 2 DQ α鎖 / β鎖エプレット

α鎖/β鎖を同時認識する
epitopeの可能性?



DQα1

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	
DQA1*01:01	ADHVAS	CGVNLYQFYG	PSGQYTHEED	GDEEFYVDIE	RKETAWRWPE	FSKEGGEDPQ	GALRNI
DQA1*01:02	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQA1*01:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQA1*01:04	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQA1*01:05	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
DQA1*02:01	-----	Y-----S-	-----F--	-----	---V-KL-L	-HRLR.	F--T-
DQA1*03:01	-----	Y-----S-	-----S--	-----	---V-QL-L	-RR-RR-	F--T-
DQA1*03:02	-----	Y-----S-	-----S--	-----	---V-QL-L	-RR-RR-	F--T-
DQA1*03:03	-----	Y-----S-	-----S--	-----	---V-QL-L	-RR-RR-	F--T-
DQA1*04:01	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*05:03	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*05:05	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*05:06	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*05:07	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*05:08	-----	Y-----S-	-----	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-
DQA1*06:01	-----	Y-----S-	-----F--	---Q---G	---V-CL-V	LRQ.R.	F--T-

DQβ1

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	
DQB1*05:01	EDFVYQ	FKGLCYFTNG	TERVRGVTRH	IYNREEYVRF	DSDVGVYRAV	TPOGRPVAEY	WNSQKEVLEG	ARASVDRVCR	HNVEVAYRGI	LQRR
DQB1*02:01	-----	---M-----	---L-S-S	---I---	---EF---	---LL-L-A---	---DI--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*03:19	-----	---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	-----	-----	-----	-----	-----	-----S	-----	-----	-----	-----
DQB1*05:03	-----	-----	-----	-----	-----	-----D	-----	-----	-----	-----
DQB1*06:01	---L---	---AM-----	---Y--Y	---D---	---	-----D	---DI--R	T--EL-T---	---F---	---
DQB1*06:02	---F---	---M-----	---L--Y	---A---	---	-----D	-----	T--EL-T---	---F---	---
DQB1*06:03	-----	---M-----	---L---	---A---	---	-----D	-----	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---	---

DQα1 **50-53VLRQ**

DQβ1 **55P**

84-87QLEL

Epitope Analysis

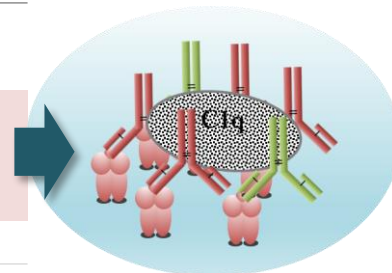
Case 2 DQ α鎖 / β鎖エプペット



SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)

HLA	DQA1	AA Pos.	DQB1	AA Pos.			LS_IgG	LS_C1q	LCT
		50-53		45	55	84-87			
DQ2	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*02:01	G	L	QLEL	0	1	n.t
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*02:01	G	L	QLEL	0	2	n.t
	DQA1*04:01	VLRQ	DQB1*02:01	G	L	QLEL	12,923	147	n.t
	DQA1*05:01	VLRQ	DQB1*02:01	G	L	QLEL	14,803	19,171	1
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*02:02	G	L	QLEL	0	0	1
DQ7	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:01	G	P	QLEL	13,766	79	n.t
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:01	G	P	QLEL	11,450	33	n.t
	DQA1*05:03	VLRQ	DQB1*03:01	E	P	QLEL	11,185	24,727	8
	DQA1*06:01	VLRQ	DQB1*03:01	E	P	QLEL	9,879	24,484	8
	DQA1*05:05	VLRQ	DQB1*03:19	E	P	QLEL	10,930	25,589	n.t
DQ8	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:19	G	P	QLEL	12,163	0	n.t
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	11,139	39	n.t
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	11,459	17	1
DQ9	DQA1*03:02	LFRR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	15,163	90	n.t
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	13,097	37	1
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	10,390	15	n.t
DQ4	DQA1*03:02	LFRR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	16,305	83	1
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*04:01	G	R	QLEL	0	20	n.t
	DQA1*03:03	LFRR	DQB1*04:01	G	R	QLEL	0	2	1
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*04:02	G	R	QLEL	0	4	n.t
DQ5,6	DQA1*04:01	VLRQ	DQB1*04:02	G	R	QLEL	12,104	126	1
DQ5,6	EFSK			G	R	EV##	(-)	(-)	(-)

結合力 = 強
複合体 = 多



anti-
α1⁵⁰VLRQ
(β1⁸⁴QLEL)

anti-
β1⁵⁵P (4^{5E})

Epitope Analysis

Case 2 DQ α鎖 / β鎖エプペット



SH2504 (JSHI-17th. QCWS/2013)

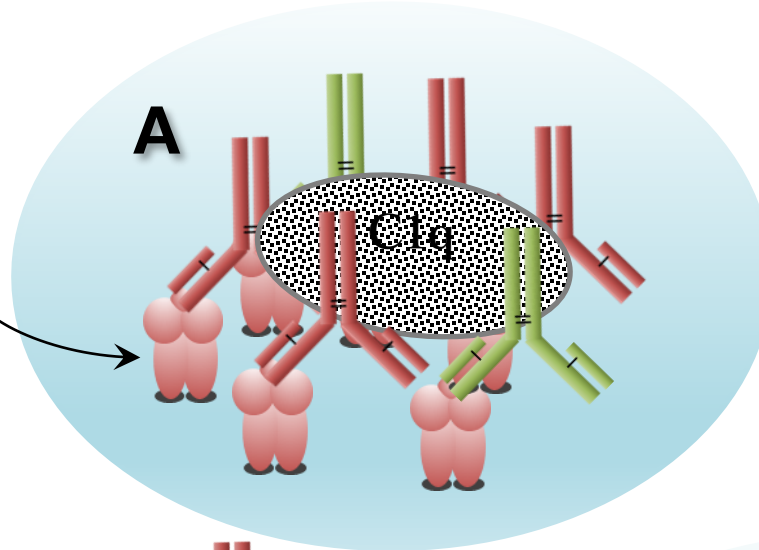
HLA	DQA1	AA Pos.	DQB1	AA Pos.			LS_IgG	LS_C1q	LCT	抗体 結合力	抗原抗体 複合体	補体 結合性	
		50-53		45	55	84-87							
DQ7	DQA1*06:01	VLRQ	DQB1*03:01	E	P	QLEL	9,879	24,484	8	強	多	強	A
	DQA1*05:03	VLRQ	DQB1*03:01	E	P	QLEL	11,185	24,727	8				
	DQA1*05:05	VLRQ	DQB1*03:19	E	P	QLEL	10,930	25,589	n.t				
DQ2	DQA1*05:01	VLRQ	DQB1*02:01	G	L	QLEL	14,803	19,171	1	中	中	弱	B
	DQA1*04:01	VLRQ	DQB1*02:01	G	L	QLEL	12,923	147	n.t				
DQ4	DQA1*04:01	VLRQ	DQB1*04:02	G	R	QLEL	12,104	126	1				
DQ7	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:01	G	P	QLEL	13,766	79	n.t				
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:01	G	P	QLEL	11,450	33	n.t				
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:19	G	P	QLEL	12,163	0	n.t				
DQ8	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	11,139	39	n.t	弱	少	無	C
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	11,459	17	1				
	DQA1*03:02	LFRR	DQB1*03:02	G	P	QLEL	15,163	90	n.t				
DQ9	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	13,097	37	1				
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	10,390	15	n.t				
	DQA1*03:02	LFRR	DQB1*03:03	G	P	QLEL	16,305	83	1				
DQ2	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*02:01	G	L	QLEL	0	1	n.t	無	無	無	
	DQA1*03:01	LFRR	DQB1*02:01	G	L	QLEL	0	2	n.t				
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*02:02	G	L	QLEL	0	0	1				
DQ4	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*04:01	G	R	QLEL	0	20	n.t				
	DQA1*03:03	LFRR	DQB1*04:01	G	R	QLEL	0	2	1				
	DQA1*02:01	LFHR	DQB1*04:02	G	R	QLEL	0	4	n.t				
DQ5, 6		EFSK		G	R	EV##	(-)	(-)	(-)				

Epitope Analysis

Case 2 DQ α 鎖 / β 鎖エプレット

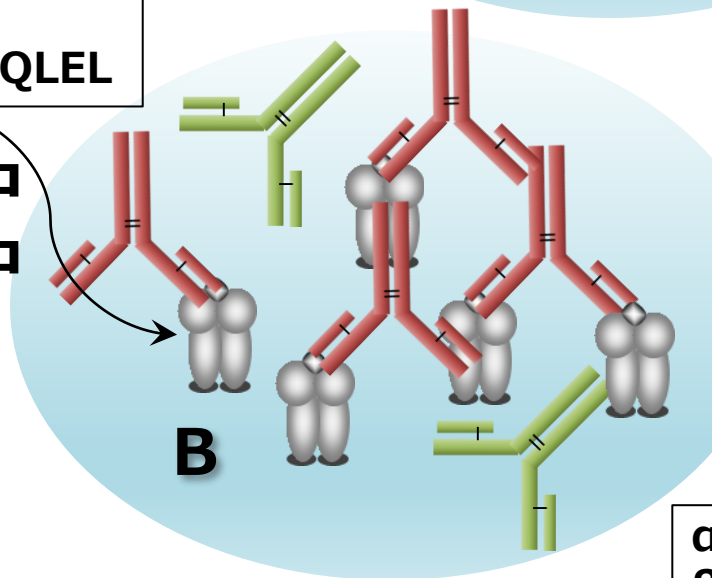
$\alpha 1^{50VLRQ}$
 $\beta 1^{45E 55P 84QLEL}$

結合力 = 強
複合体 = 多



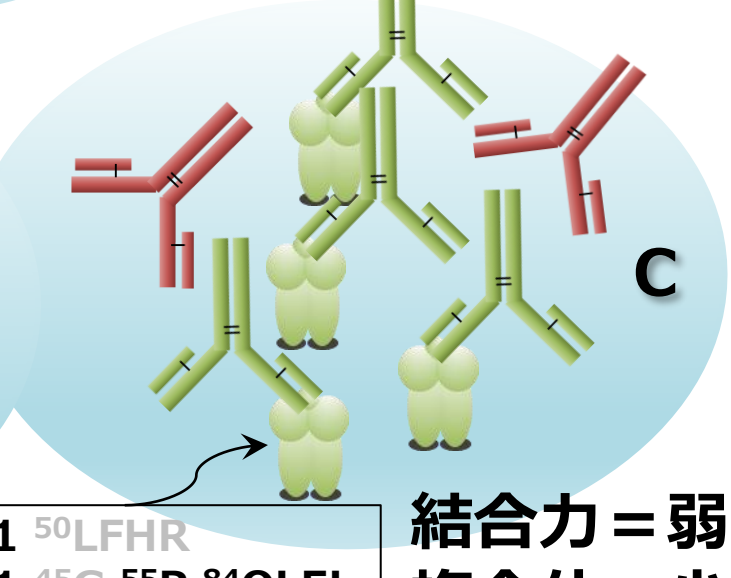
$\alpha 1^{50VLRQ}$
 $\beta 1^{45G 55L 84QLEL}$

結合力 = 中
複合体 = 中



$\alpha 1^{50LFHR}$
 $\beta 1^{45G 55P 84QLEL}$

結合力 = 弱
複合体 = 少



- ◆ **Case1は、A24陰性のBw4 epitopeについて精査した**
アミノ酸配列と2次構造からHLAクラスIの α helixの端が近接している部分では α 1 domainと α 2 domainにまたがるepletは存在しうることを示した。
- ◆ **Case2は、一部にしか反応しないDQ2, 4の謎を探った**
こちらも同様にHLAクラスIIの α helixの端が近接している部分では α 鎖と β 鎖にまたがるepletの存在を可能性として示した。ただし、補体結合性の強度から推測したものであり、LSビーズに α 1⁵⁰VLRQ(+), β 1⁸⁴QLEL(-)のallele pairが含まれないため確実な証明に至っていない。
- ◆ MatchMakerやFusionのエピトープ解析ツールで得られる情報は一つの候補と捕え、実際のアミノ酸配列や2次構造から確認することが重要ではないか？