

倫理審査番号

2025-041

研究内容の説明文

説明用課題名※ (括弧内は申請課題名)	HLA 抗原の発現量と遺伝子の関係についての解析 (HLA アレルの発現欠失または低発現についての解析)
研究期間	2026 年度から 2028 年度（3 年計画）
研究機関名	日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
研究責任者職氏名	主査 清水まり恵

※献血者に対しても理解しやすく、平易な文言を使用した課題名

研究の説明

1 研究の目的と意義

(1) この研究の意義

① 現在の課題

HLA は「ヒト白血球抗原」の略で、白血球という体を細菌やウイルスから守る細胞に存在する“血液型”的一つです。体内で「自分のもの」と「自分ではないもの」を見分けるために、非常に重要な役割を果たしています。

輸血には赤血球だけでなく、血小板や白血球なども含まれます。特に血小板輸血では、患者さんの免疫システムがドナーの血小板上にある HLA を「異物」と認識し、攻撃してしまうことがあります。これを血小板輸血不応状態といい、何度も輸血しても十分な効果が得られなくなる深刻な問題です。このような場合には、患者さんと HLA が適合したドナーから血小板を選ぶ必要があります。とくに「HLA 適合血小板」と呼ばれる血液製剤の供給では、HLA の適合性が極めて重要になります。

近年、HLA の型を調べる方法として、次世代シークエンシング（遺伝子の情報を詳しく読み取る技術）が広く用いられるようになっています。しかし、遺伝子配列が分かったとしても、実際に細胞の表面で HLA が発現しているかどうかは別の問題です。特に、HLA が全く発現しない、またはごく少量しか発現しない場合には、ドナー選択に大きな影響を及ぼす可能性があるため、その有無や発現量を調べることは輸血医療の安全性を高める上で重要です。

これまで多くの献血者の HLA 情報を調べてきましたが、HLA の種類は非常に多く、現在の一般的な検査では遺伝子の一部しか確認していないため、実際にどの程度 HLA が細胞表面に発現しているのかを十分に評価できていません。HLA の実際の発現量を調べることは、より安全で効果的な輸血医療を実現するために欠かせない重要な研究です。

② この研究が目指すこと

HLA 遺伝子多型や発現の解析に基づいてドナーを選ぶことで、輸血の技術向上が期待できます。また、今後さらに遺伝子検査が広まることが予想されるため、正確なデータベースを充実させることも重要な課題です。

(2) これまでの研究でわかったこと

私たちはこれまでに、HLA の形を決める遺伝子の 1 文字だけの変化が原因でタンパク質が作られなくなる型を明らかにしてきました。（たとえば、*HLA-C*03:23N* や、*C*07:02:01:17N*。末尾の「N」は、タンパク質が作られないこと

を示します)。しかし、HLA 抗原が細胞表面に現れない、または少ししか現れないにもかかわらず、その仕組みが不明な型も複数存在しており、遺伝子配列とタンパク質の細胞表面への出現の関係には未解明の部分が多く残されています。

また、HLA 抗原の細胞表面に現れる量は一定ではなく、細胞を活性化させる物質の刺激によって変化することが知られていることから、通常はタンパク質が作られない型についても、細胞が活発に働いている状態での発現を検討する必要があります。

(3) この研究の目的

本研究では、HLA 抗原のタンパク質が正常に作られない型、または少ししか作られない型について調べます。

具体的には、血液から採取した細胞用いて、細胞表面の HLA 抗原の有無をフローサイトメトリー法(細胞一つ一つの特徴を調べる装置)で確認します。また、細胞を活性化させる物質による刺激を加えたときの発現の変化を測定します。さらに、遺伝子からタンパク質が作られる過程の中間物質を解析し、仕組みを検討します。その際、実験用の培養細胞から元々の HLA 遺伝子をすべて取り除き、調べたい HLA 遺伝子だけを入れて解析することで、より正確な評価を行います。

(4) 期待される成果

これまで発現状態が不明であった HLA の型の仕組みを明らかにすることを目指しています。HLA の型の違いと発現との関係を調べるデータが増えることと、これまでわからなかつた HLA 遺伝子の領域について新しい発見が得られることが期待されます。

将来的には、より安全で正確な輸血や移植につながることが期待されます。

2 使用する献血者の試料と情報

① 試料の種類： 血液型検査および血小板 HLA タイピング検査の残余検体
情報 : ABO 型と HLA 型 (HLA-A, B, C 座)

② 試料の種類：匿名化された献血者由来の抗血清（2010 年以前に採血）
情報 : HLA 抗体特異性

3 共同研究機関

該当ありません。

4 研究開始予定日

2026 年 4 月 1 日

5 研究の方法

献血者の遺伝子を調べます。

- 研究の進め方

この研究では、HLA 抗原の発現状態が不明な HLA アレルを調べます。献血者の方の検体を使用し、中央血液研究所や関東甲信越ブロック血液センターの協力のもと、DNA や RNA を抽出し研究を進めます。また、HLA のタイピングを実施しますが、A、B および C 座に加え DRB1、DRB3/4/5、DQA1、DQB1、DPB1 および DPA1 座についても行います。

① 細胞を使った確認実験

調べたい HLA 遺伝子を実験用の培養細胞(K562)に入れて、HLA 抗原の発現を再現するかどうか実際に遺伝子としてどのように働いているかを確認します。遺伝子の配列、細胞表面のタンパク質量、発現量などを様々な方法で測定します。より正確な実験のため、元々の HLA 遺伝子を取り除いた細胞に、目的の遺伝子だけを入れた細胞株を作ります。

② 刺激による変化の観察

免疫を活性化させる物質(サイトカイン)で細胞を刺激し、HLA 抗原の発現がどう変化するかを調べます。人工的な細胞だけでなく、実際の血液細胞でも同じ実験を行います。

③ 発現の仕組みの解明

RNA は DNA の遺伝情報をタンパク質に変換する役割があります。RNA 解析で遺伝子がどれくらい働いているかを調べ、細胞表面のタンパク質を測定して実際の発現を確認します。また、最新技術(ナノポアシークエンス)を用いて、RNA の「つなぎ方」の違いから生まれる様々なバリエーション(アイソフォーム)を詳しく調べ、発現異常が起こる仕組みを明らかにします。

※研究の進行状況によっては、追加で HLA 型(DRB1、DRB3/4/5、DQA1、DQB1、DPB1、DPA1)の情報を参考にすることがあります。

- 特定の個人を識別できないように加工する方法として、新たにシリアル番号などを発生させ、対応表を作成して管理を行います。
- データの公開については、新しく見つかった遺伝子配列の情報を日本 DNA データバンク (DDBJ) や国際データベース (IMGT) に登録し、世界中の研究者と共有します。これにより、医療技術の発展に寄与します。

6 研究の対象とされることへの拒否について

研究に使用される前で、個人の特定ができる状態であれば同意の撤回が出来ます。

7 上記 6 を受け付ける方法

「献血の同意説明書」の添付資料の記載にしたがって連絡をお願いします。

別紙様式第 10

所属	日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
担当者	清水 まり恵
電話	03-5534-7510
Mail	ma-shimizu@jrc.or.jp