



Title	HLA-DRB1ポケット構造とバセドウ病および橋本病の発症・予後との関連
Author(s)	野口, 祐介
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105758
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 野 口 祐 介 ）

論文題名

HLA-DRB1ポケット構造とバセドウ病および橋本病の発症・予後との関連

論文内容の要旨

〔背景〕

ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen: HLA）クラスⅡ分子におけるペプチド結合ポケットの物理的・電氣的性質は、アミノ酸配列によって変化し、ペプチド結合親和性に影響を与える。特定のHLA-DRポケットバリエーションが自己抗原ペプチドと結合し、T細胞受容体によって認識されることで、甲状腺自己抗原に対する自己免疫反応を引き起こす可能性がある。本研究では、HLA-DRB1のペプチド結合領域におけるアミノ酸多型の違いが抗原特異性にどのように影響し、自己免疫性甲状腺疾患（autoimmune thyroid disease: AITD）の発症および予後にどのように関与するかを解析した。またアミノ酸配列の差異がポケット構造に与える影響を立体構造解析により検討した。

〔対象と方法〕

甲状腺刺激ホルモン受容体抗体（thyrotropin receptor antibody: TRAb）が陽性で甲状腺機能亢進症を呈するバセドウ病（Graves' disease: GD）患者を対象とした。抗甲状腺剤により甲状腺機能が正常化しているが、5年以上の投薬治療にもかかわらずTRAb陽性が持続し投薬中止が困難な患者をGD難治群、5年未満の治療でTRAbが陰性化し、投薬中止後2年以上甲状腺機能が正常である患者をGD寛解群と分類した。また、抗甲状腺マイクロゾーム抗体（McAb）や抗サイログロブリン抗体（TgAb）が陽性である橋本病（Hashimoto's disease: HD）患者を対象とし、50歳未満で中等度～重度の甲状腺機能低下症を発症し、甲状腺ホルモン補充療法を要した患者をHD重症群、50歳を超えても甲状腺機能が正常である患者をHD軽症群と分類した。GD患者136名（難治群49名、寛解群40名）、HD患者132名（重症群50名、軽症群35名）、健常対照群109名の日本人を対象として解析を行った。HLA-DRB1タイピングはPCR-SSP法およびPCR-SBT法を用いて実施した。構造解析はMODELLERを用いたホモロジーモデリングによって行いUCSF Chimeraにより立体構造を可視化した。

〔結果〕

Glu9、His13およびLeu67は、GD寛解群および健常群と比較してGD難治群で高頻度に認められた。Lys9、Phe13、Tyr26およびVal57はHD感受性に関連し、Trp9、Ser37、Phe47およびAsp57はHD抵抗性に関連していた。構造モデリングの結果、ポケット4および7では、GD感受性アミノ酸を有するポケットは正の静電ポテンシャルを示し、GD抵抗性アミノ酸を有するポケットでは負の静電ポテンシャルを示した。同様にポケット4、7および9において、HD感受性アミノ酸を有するポケットは正の静電ポテンシャルを示し、HD抵抗性アミノ酸を有するポケットは中性または負の静電ポテンシャルを示した。

〔結論〕

HLA-DRB1のポケット4、7および9に存在する特定のアミノ酸は日本人におけるバセドウ病および橋本病の発症・予後に関連していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (野口 祐介)			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	渡邊 幹夫
	副 査	教授	尾路 祐介
	副 査	教授	木原 進士

論文審査の結果の要旨

自己免疫性甲状腺疾患であるバセドウ病および橋本病は、遺伝要因と環境要因が複雑に関与し発症する代表的な自己免疫疾患であり、特にヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 遺伝子との関連が強く示唆されている。HLAクラスⅡ分子は抗原提示において中心的役割を担い、その多型性は疾患感受性や病態の個人差に影響すると考えられている。しかし、これまでの多くの研究はHLA遺伝子型での関連解析にとどまっている。HLA分子の本質的な機能は抗原ペプチド提示であり、これらの機能的差異を直接規定するペプチド結合ポケットの構造や電気的特性に着目した解析は十分になされてこなかった。

本論文では、HLA-DRB1分子のペプチド結合領域を構成するアミノ酸多型に着目し、それらが自己免疫性甲状腺疾患の発症および予後にどのように関与するかを明らかにすることを目的としている。対象は日本人のバセドウ病患者および橋本病患者ならびに健常対照群であり、バセドウ病については治療反応性に基づいて難治群と寛解群に、橋本病については発症年齢および治療介入の有無に基づいて重症群と軽症群に分類し、詳細な病態別解析を行っている。HLA-DRB1遺伝子型はPCR-SSP法およびPCR-SBT法を用いてタイピングを行い、さらに遺伝子型から導かれるアミノ酸多型について統計学的解析を行っている。

その結果、HLA-DRB1の特定のアミノ酸多型が、バセドウ病および橋本病の感受性や病態の違いと有意に関連することが示された。具体的には、Glu9、His13、Leu67はバセドウ病難治群で高頻度に認められ、Lys9、Phe13、Tyr26、Val57は橋本病感受性と関連する一方で、Trp9、Ser37、Phe47、Asp57は橋本病抵抗性と関連していた。これらの結果は、遺伝子型のみでは捉えきれない機能的共通性が、アミノ酸多型のレベルで存在することを示唆するものである。

さらに本論文では、ホモロジーモデリング法を用いた立体構造解析により、アミノ酸多型がHLA-DRB1分子のペプチド結合ポケット、特にポケット4、7および9の構造と電荷特性に与える影響を検討している。その結果、疾患感受性と関連するアミノ酸多型を有するポケットでは正電荷を示す傾向が認められ、疾患抵抗性と関連するポケットでは中性または負電荷を示すことが明らかとなった。これらの構造的特徴は、自己抗原ペプチドとの電気的相互作用を介して結合親和性を変化させ、抗原提示効率や免疫応答の誘導に影響を及ぼす可能性を示している。

以上の結果から、本論文はHLA-DRB1アミノ酸多型がペプチド結合ポケットの物理的・電気的特性を変化させることで、自己免疫性甲状腺疾患の発症および予後に関与するという新たな機序を提示している点で高く評価できる。遺伝子型解析にとどまらず、分子構造および機能的観点から疾患感受性を説明しようとする本研究のアプローチは独創的であり、今後の自己免疫疾患研究や個別化医療の基盤となる知見を提供するものである。

以上の理由から、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと判断した。