

Title	HLA抗原と疾患感受性 : Ankylosing SpondylitisにおけるHLA-B27の遺伝学的意義
Author(s)	白倉, 良太
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31725
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	白 倉 良 太
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3743 号
学位授与の日付	昭和51年12月1日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	HLA抗原と疾患感受性 — Ankylosing Spondylitis における HLA-B27の遺伝学的意義 —
論文審査委員	(主査) 教授 曲直部寿夫 (副査) 教授 大久保舜三 教授 近藤 宗平

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

HLA抗原(ヒト白血球抗原)の研究は臓器移植の際の型合せを目的として発展してきたが、研究の進展とともに、たんに移植免疫の領域にとどまらず、そのきわめて複雑で多型性を示す抗原系のより広い生物学的意義がさらに深く追及されるようになった。とくにHLA抗原系と疾患感受性についての研究は1972年以降世界各地において精力的におこなわれてきた。

マウス、モルモット、ラットなどにおける主要組織適合遺伝子座と免疫応答遺伝子座との関係、さらに疾患感受性との関連性については多くの知見が集積してきている。しかし、ヒトにおけるこの種の研究はそのほとんどがpopulation studyによるもので、あるHLA抗原疾患とが統計学的に有意の差をもって相関したというだけであり、それが何を意味するのかを遺伝学的に分析した報告はきわめて少ない。Ankylosing spondylitis(以下ASと略す)の場合もその強い相関が何を意味するのか不明であった。そこでAS患者とその家系を調査し、ASの発症におけるHLA-B27のもつ遺伝学的意義を検討し、その疾患感受性との関連についても考察することを目的としてこの研究をおこなった。

〔方法ならびに成績〕

対象は阪大整形外科に登録されているAS患者119名中36名と、その中の27名を発端者とする27家系である。ここで患者および家族の選択、ならびにASの有無についての診断は整形外科の専門医によって行われた。HLA抗原のタイピングはMicrodroplet lymphocyte cytotoxicity法に従い、25種54標準血清を用いておこなった。

1) 36名(男35名, 女1名)の患者のHLA型を調べた結果、33名(91.7%)がHLA-B27を有し

ていた。対照としての無作為に選んだ健康人89名中では、2名(2.3%)に認めたにすぎず、この抗原の出現頻度が日本人においても明らかに有意の差($p < 0.0001$)をもってAS患者に多いことが確認された。

2) 類似疾患である慢性関節リウマチ(RA)患者10名、若年性関節リウマチ(JRA)患者6名、Reiter氏病患者1名、および他の腰痛症、脊椎疾患10名のHLA型を調べたが、RAの1名とReiter氏病1名にHLA-B27を認めた。

3) 家族調査を行えた27家系については家族構成員全員についてASの有無が確認された。(20才未満の構成員は2名のみ)。

4) この27家系中に、一卵性と思われる男の双生児が含まれており、ともにAS患者であった。この双生児は、①性別、②赤血球型(ABO, MN, PQ, Rh, Ss, Lutheran, Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Jay, Xg^a)、③HLA表現型、④耳垢、⑤味盲試験、⑥ハプトグロビン型、⑦発症年齢、がすべて一致し、指紋も10指中8指まできわめてよく類似していた。

5) 上記27家系の内訳をみると、22家系は男の発端者のみがAS患者で他の構成員にはASを認めなかった。前述の双生児の家系でも双生児以外にはASを認めなかった。女の発端者のみが患者である家系は1家系で、残りの3家系は発端者以外に少なくとも1名の患者が含まれる多発家系であった。

6) この27家系中、家族構成員のほぼ全員にHLAタイピングを行うことができたのは16家系であったが、その結果次の2点が明らかになった。第1点は、判明せる13名の患者のHLA haplotypeには特に多いタイプがなかったこと。第2点は、健康な同胞におけるHLA-B27の出現頻度がASの発症年齢(平均25才と言われている)に達した者のみを集計してみると50%強となり、その男女比は1:1であったことである。

[総括]

成績4)からASが遺伝性疾患であることは、おそらくまちがいないであろう。さらに非血縁健康人にきわめて少ないHLA-B27がAS患者に92%の高頻度で出現することより、HLA-B27遺伝子(常染色体優性遺伝子)と強い連関をもつ遺伝子がASの発症に関与しているであろう。しかし、同胞内でのASの発症頻度が $\frac{1}{4}$ よりはるかに低いこと、ASのない同胞の約半数にHLA-B27があること、HLA-B27陽性の同胞の性比がほぼ1:1であること(患者の性比は23:1で圧倒的に男に多い)などより考えると、この常染色体優性遺伝子以外に少なくとももう1対の対立遺伝子が関与していることになる。そこで23家系95名の同胞を対象に先験法を用いて独立した2対の遺伝子を検討してみた。その結果常染色体優性遺伝子に加えてX連鎖劣性遺伝子がASの発症に関与しているであろうという結果を得た。

論文の審査結果の要旨

本研究は上記疾患とヒトの主要組織適合抗原の一抗原であるHLA-B27が日本人においても強い

相関を示すことを明らかにし、その相関がいかなる遺伝的背景のもとでおこるかを明らかにすることにより、疾患感受性のメカニズムについて研究することを目的としたものである。家族調査にもとづく遺伝学的な検討結果から、本疾患が独立した2対の対立遺伝子、すなわち常染色体性優性遺伝子とX連鎖劣性遺伝子によって支配されている可能性が非常に高いこと、そしてHLA-B27がこの中の優性遺伝子と強い関連をもつことを明らかにした。

一疾患が独立した2対の対立遺伝子によって支配されている可能性を検定したことも画期的であるが、HLA-B27を安易に本疾患の免疫応答遺伝子のマーカーであると考えたことの危険性を指摘した点、さらにHLA抗原との相関が本疾患ほど高くない他の疾患の場合にも、その遺伝的背景を明らかにすることにより疾患感受性のメカニズムを究明し得る可能性を示した点を高く評価する。