



Title	ELDERLY-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS ASSOCIATION WITH HLA-DRB1 ALLELES IN JAPANESE
Author(s)	行岡, 正雄
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41291">https://hdl.handle.net/11094/41291</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	行 岡 正 雄
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 2 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 2 月 12 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	ELDERLY-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS ASSOCIATION WITH HLA-DRB1 ALLEGES IN JAPANESE. (日本人における高齢発症慢性関節リウマチと HLA-DRB1 遺伝子の関連)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 越智 隆弘 (副査) 教 授 多田羅浩三 教 授 白倉 良太

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

我々は高齢発症 RA に関する臨床的研究を進め、後述の結果(I)を得た。しかし臨床的特徴だけでは、高齢発症 RA を一つの独立した疾患単位(亜型)と考えるべきか判断が困難と考えた。

ところで高齢発症 RA と成人発症 RA が異なる disease subset であるかどうかを判断するひとつの因子として遺伝的要因があげられる。クラスIIのHLA である HLA-DR のDNAサブタイプの DRB1 \*0101, \*0401, \*0404, \*0405, \*1001および\*1402が世界の様々な人種において RA と相関することが明らかになっている。しかしながら高齢発症 RA と HLA-DR の関連については詳細な研究はない。今回高齢発症 RA の遺伝的要因を明らかにする目的で、高齢発症 RA の HLA-DRB1 遺伝子頻度を検討した。

#### 【対象・方法】

1987年のアメリカリウマチ学会の診断基準を満たす RA 患者、852例を対象とした。男性161例、女性691例、調査時平均年齢は60.4才(S.D. 12.0才)、平均罹病期間は14.6年(S.D. 9.8年)であった。652例の健常日本人を正常コントロールとした。

末梢血から PCR-RFLP 法にて HLA の DNA Typing を行い、高齢発症 RA と正常コントロール、および高齢発症 RA と成人発症 RA の抗原頻度を  $\chi^2$  検定で検討した。求められた P 値 (uncorrected P 値) に検出された HLA-DRB1 遺伝子の数34をかけて corrected P 値とし、corrected P 値 < 0.05 を有意とした。

#### 【結果】

##### (I) 高齢発症 RA 患者の臨床的特徴

高齢発症 RA 患者は成人発症 RA 患者と比較して①男女比がほぼ等しくなる、②発症時の炎症反応が激しい症例が多い、③リウマチ因子の陽性率が低い、④赤沈値が高い、⑤肩関節、膝関節などの大関節が侵されやすいなどの臨床的特徴を得た。そこで成人発症 RA とは異なる disease subset ではないかと考えるに至ったが、臨床的データのみでは断定は出来ていない。

## (II) HLA-DRB1 遺伝子の DNA サブタイプの特徴

高齢発症 RA は120例 (14.1%) であった。

高齢発症 RA で正常コントロールに比較して抗原頻度が有意に高頻度であったのは, DRB1 \*0101(20.0% vs 8.4%, corrected P 値=0.0034), \*0405 (42.2% vs 29.0%, corrected P 値=0.0340), \*1502 (28.3% vs 15.2%, corrected P 値=0.0170) の 3 つであった。その相対危険率は, DRB1 \*0101が2.7, \*1502が2.2, \*0405が1.9であった。有意に低頻度であったものはなかった。日本人の成人発症 RA は DRB1 \*0405と最も強く相関し, ついで DRB1 \*0101と相関することが報告されているが, 高齢発症はこれと異なり DRB1 \*0101と最も強く相関し, ついで DRB1 \*1502と相関し, DRB1 \*0405とはそれほど強く相関しなかった。

高齢発症 RA と成人発症 RA における DRB1 抗原頻度を比較すると DRB1 \*1502 (28.3% vs 14.8%, corrected P 値=0.0068)のみが高齢発症 RA において有意に高かった。これまで DRB1 \*1502は RA において低頻度であるとの報告があったが, 高頻度との報告は初めてである。DRB1 \*1502は RA と相関すると報告されている DRB1 遺伝子の共通構造である shared epitope (第 3 超可変領域の70-74番目のアミノ酸配列が共通である) をもっておらず, 異なるメカニズムで RA と相関する可能性がある。

### 【総括】

日本人の高齢発症 RA を成人発症 RA と比較すると, DRB1 \*0405よりも DRB1 \*0101とより強く相関し, さらに DRB1 \*1502が有意に高頻度であった。このことから, 高齢発症 RA は成人発症 RA と臨床的に異なるのみならず, 免疫遺伝学的にも異なった傾向を示すことが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は高齢発症リウマチ患者が成人発症例と異なった病型といえるのではないかと考え, 各々の臨床的特徴の解析と併せ, 遺伝的要因を検討したものである。

研究対象とした RA 患者852例中, 120例の高齢発症 RA 患者は成人発症 RA 患者と比較して①男女比がほぼ等しくなる, ②発症時の炎症反応が激しい症例が多い, ③リウマトイド因子の陽性率が低い, ④赤沈値が高い, ⑤肩関節, 膝関節などの大関節が侵されやすいなどの臨床的特徴を得た。

上記の調査に引き続き, 成人発症 RA 患者と高齢発症 RA 患者の遺伝的解析を行った。日本人の成人発症 RA は DRB1 \*0405と最も強く相関し, ついで DRB1 \*0101と相関することが報告されているが, 我々の調査対象とした高齢発症 RA (120例) はこれと異なり, DRB1 \*0101 (20.0% vs 8.4%, corrected P 値=0.0034) と最も強く相関し, ついで DRB1 \*1502 (28.3% vs 15.2%, corrected P 値=0.0170) と相関し, DRB1 \*0405 (42.2% vs 29.0%, corrected P 値=0.0340) とはそれほど強く相関しなかった。

これらのことから, 高齢発症 RA は成人発症 RA と臨床的に異なるのみならず, 免疫遺伝学的にも異なった傾向を示すことが明らかになった。RA に関する臨床的に重要な知恵であり, 学位に値すると考えられる。