The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Asian-Specific HLA Haplotypes Reveal Heterogeneity of the Contribution of HLA-DR and -DQ Haplotypes to Suscoeptibility to Type 1 Diabetes
Author(s)	川畑, 由美子
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44412
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、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

氏　　名　川　畑　由美子（かわ　ばた　ゆみこ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17332　号

学位授与年月日　平成14年10月30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　Asian-Specific HLA Haplotypes Reveal Heterogeneity of the Contribution of HLA-DR and -DQ Haplotypes to Suscoeptibility to Type 1 Diabetes
（アジア特異的HLAハプロタイプ解析により解明されたHLA-DRおよび-DQの1型糖尿病疾患感受性に対する寄与の異質性）

論文審査委員　（主査）
教　授　荻原　俊男

（副査）
教　授　宮崎　純一　　教　授　網野　信行

論文内容の要旨

【目　的】1型糖尿病の発症には複数の疾患感受性遺伝子が関与している。その中で最も強く発症に関与しているHLA領域の*IDDM1*の本体はクラスⅡのDRおよびDQ遺伝子と考えられている。これまでの研究から、*IDDM1*のhigh risk haplotypeは人種間で異なることが明らかになっている。欧米白人では、*DRB1*03-DQB1*0201*と*DRB1*04-DQB1*0302*が疾患感受性遺伝子とされている。欧米白人と比べて1型糖尿病の発症頻度が低い日本人では、欧米白人では極めて稀なハプロタイプである*DRB1*0405-DQB1*0401*、*DRB1*0802-DQB1*0302*、*DRB1*0901-DQB1*0303*が疾患感受性遺伝子であるとされている。本研究では*IDDM1*の遺伝形式・作用様式の解明を目的として、アジア系人種に特異的な疾患感受性ハプロタイプと1型糖尿病の関連を詳細に検討した。

【方法ならびに成績】

1．対象ならびに方法

日本人1型糖尿病患者132例及び健常対照者157例、韓国人患者67例及び健常者109例を対象として、DRB1、DQB1をPCR-RFLP方法で解析した。high risk haplotypeの組み合わせ（Genotype）を患者群と対照群とで比較検討し、その作用様式について種々のモデルを作製し、Multiple logistic regressionにより解析した。

2．成績

①*DRB1*0405-DQB1*0401*（以下DR4 haplotypeと略す）、*DRB1*0802-DQB1*0302*、*DRB1*0901-DQB1*0303*（以下DR9 haplotypeと略す）が患者群で有意に高頻度であり、*DRB1*1501-DQB1*0602*、*DRB1*1502-DQB1*0601*が患者群で有意に低頻度であることが確認された。

②日本人において、DR4 haplotypeおよびDR9 haplotypeについてそれぞれheterozygoteとhomozygoteの頻度を患者群と対照群とで比較した。DR4 haplotypeは、homozygoteとheterozygoteともに、患者群で高頻度[homozygote、5.3%（患者群）vs. 3.8%（対照群）；heterozygote、48.5%（患者群）vs. 26.1%（対照群）]であったが、DR9 haplotypeはhomozygoteでのみ患者群で高頻度［homozygote、12.9%（患者群）vs. 0.6%（対照群）；heterozygote、22.0%（患者群）vs. 24.8%（対照群）］であった。Odds ratioに関して、DR4 haplotypeは、homozygoteとheterozygote

で同程度（homozygote：2.10、heterozygote：2.81）であったが、DR9 haplotype では homozygote で顕著に高値（homozygote：23.1、heterozygote：1.01）を示した。韓国人の検討においても同様の傾向が認められた。

③DR4 および DR9 haplotype がどのような作用様式で疾患感受性に寄与しているかを検討するために、DR4 dominant model、DR4 recessive model、DR9 dominant model、DR9 recessive model、Combined model（DR4 dominant model かつ DR9 recessive model）を作成し、multiple logistic regression によりモデル解析を行った。Saturated model と各 model との間の適合性を、deviance を指標にして検定した結果、DR4 dominant model、DR9 recessive model と Combined model の適合性が支持された。Saturated model を含むすべてのモデルのうち、Combined model が、データに最もよく適合していることが示された。

【総括】

アジア系人種の１型糖尿病における疾患感受性ハプロタイプである *DRB1*0405-DQB1*0401* は dominant 様式で、*DRB1*0901-DQB1*0303* は recessive 様式で疾患感受性に関与することが示され、ハプロタイプによって１型糖尿病疾患感受性に対する寄与に異質性が存在することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

１型糖尿病は自己免疫による膵β細胞の破壊により惹起されるが、その発症には複数の疾患感受性遺伝子が関与している。その中で最も強く発症に関与しているとされる HLA 領域の *IDDM1* の本体はクラスⅡの DR および DQ 遺伝子と考えられている。これまでの研究から、*IDDM1* の high risk haplotype は人種間で異なることが明らかになっている。欧米白人では、*DRB1*03-DQB1*0201* と *DRB1*04-DQB1*0302* が疾患感受性遺伝子とされているが、欧米白人と比べて１型糖尿病の発症頻度が低い日本人では、欧米白人では極めて稀なハプロタイプである *DRB1*0405-DQB1*0401*（DR4 haplotype）、*DRB1*0802-DQB1*0302*、*DRB1*0901-DQB1*0303*（DR9 haplotype）が疾患感受性遺伝子であるとされている。これまで日本人においてこれらの疾患感受性ハプロタイプと１型糖尿病との関連を詳細に検討した報告はない。本研究では *IDDM1* の遺伝形式・作用様式の解明を目的として、アジア系人種に特異的な疾患感受性ハプロタイプと１型糖尿病の関連を日本人と韓国人を対象として詳細に検討した。

その結果、DR4 haplotype と DR9 haplotype が患者群で有意に高頻度であり、*DRB1*1501-DQB1*0602*、*DRB1*1502-DQB1*0601* が患者群で有意に低頻度であることが確認された。さらに、multiple logistic regression によるモデル解析の結果、DR4 haplotype は dominant model に、DR9 haplotype は recessive model に適合した。これらの結果から、ハプロタイプによって１型糖尿病疾患感受性に対する寄与に異質性が存在することが明らかになったとともに、case-control 相関解析において、haplotype 解析や phenotype 解析のみでなく、haplotype の組み合わせ解析の重要性が明らかになった。これらの知見は１型糖尿病疾患感受性遺伝子の研究の発展に寄与するものであり、学位に値すると考える。