

Identification of Independent Susceptible and Protective HLA Alleles in Japanese Autoimmune Thyroid Disease and Their Epistasis

上田, 彰

<https://hdl.handle.net/2324/1500589>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	上田 彰
論文名	Identification of Independent Susceptible and Protective HLA Alleles in Japanese Autoimmune Thyroid Disease and Their Epistasis
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 吉良 潤一 副 査 九州大学 教授 原 寿郎 副 査 九州大学 教授 山崎 晶

論文審査の結果の要旨

本研究では、自己免疫性甲状腺疾患発症を免疫遺伝学的に解明するために、991人の自己免疫性甲状腺疾患（547人のGraves病と444人の橋本病）と健常者481人のHLA遺伝子座（HLA-A, HLA-C, HLA-B, DRB1, DQB1, DPB1）の対立遺伝子のDNA解析を行った。その結果、Graves病発症に第一義的に寄与する独立した4つの疾患感受性HLA対立遺伝子（HLA-B*35:01, HLA-B*46:01, HLA-DRB1*14:03, HLA-DPB1*05:01）と橋本病発症に第一義的に寄与する2つの疾患感受性HLA対立遺伝子（HLA-A*02:07, HLA-DRB4*01）を同定した。一方、両疾患発症に抵抗性を示すHLAハプロタイプとして、日本人集団において最も頻度の高い3つのハプロタイプ、HP1

（HLA-A*24:02-C*12:02-B*52:01-DRB1*15:02-DQB1*06:01-DPB1*09:01ハプロタイプ）、HP2（HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01ハプロタイプ）、およびHP3（HLA-A*24:02-C*07:02-B*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01-DPB1*04:02ハプロタイプ）のうち、Graves病に関してはHP1、HP2およびHP3を、橋本病に関してはHP2を抵抗性HLAハプロタイプとして同定した。

次いで、これら抵抗性HLAハプロタイプの中でHP2を構成するHLA対立遺伝子HLA-DRB1*13:02を抵抗性HP2の代表マーカーとして用い、Graves病における感受性HLA遺伝子と抵抗性HLA遺伝子の遺伝学的相互作用を解析した。その結果、Graves病においては抵抗性のHLA-DRB1*13:02が、感受性対立遺伝子であるHLA-DPB1*05:01に対して遺伝学的上位にあることを示した。このことはHLAが自己免疫応答に正と負の二重の制御を果たしていることを示しており、しかも抵抗性の方が上位に感受性を制御していることを明らかにした。

さらに、Graves病と橋本病におけるHLA遺伝子頻度の直接比較を行い、Graves病に特徴的なHLA対立遺伝子（HLA-DPB1*05:01とHLA-DRB1*14:03）を同定した。これらは抗原特異的免疫応答を担うHLAクラスII遺伝子であることから、Graves病発症に特徴的なTSHR活性化抗体産生を支配することにより、Graves病を橋本病から区別するものであると考えられた。また、今回同定したGraves病抵抗性HLA-DRB1*13:02は、部分的にそれらを抑制することが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

なお、本論文は申請者を含め筆頭著者として3名が名を連ねているが、この点については大学院委員会において審議のうえ、提出資格有りとして認定されており、また、審査時においても申請者が本研究の遂行と論文作成において中心的な役割を担っていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。