

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）



氏 名：上田 彰

論 文 名：

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

(日本人の自己免疫性甲状腺疾患に対する感受性と抵抗性 HLA 遺伝子の同定とそれらの遺伝学的相互作用)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

自己免疫性甲状腺疾患発症の免疫遺伝学的解明を目指し 991 人(547 人の Graves 病と 444 人の橋本病)と健常人 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。

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。

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明らかにした。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すものであり、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示した。

また、Graves 病と橋本病における HLA 遺伝子頻度の直接比較を行ない、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 遺伝子であり、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。