

論文の内容の要旨

論文題目「日本人の円形脱毛症患者における主要組織適合複合体領域内の関連解析」

学位申請者 灰田 祐子

キーワード：円形脱毛症, 関連解析, MHC, HLA 領域, *HLA-C* 遺伝子

【背景】円形脱毛症(*Alopecia areata*: AA)は、器官特異的な細胞性自己免疫疾患であり、瘢痕化しない単一の斑状の脱毛が生じる疾患である。その病因および理論は、大部分が未知のままであるが、仮説として毛周期の成長期から退行期まで推移する間に免疫特権の崩壊による毛包内の自己免疫反応が脱毛の根本的な要因であるとされる「免疫特権崩壊モデル」が提案されている。AA に関する研究は、主に *HLA* 遺伝子と AA との遺伝的関連に関する研究であり、多くが白人集団を対象としている。しかし、それらの研究結果は、AA の感受性遺伝子を同定するまでには至っていない。また、この疾患に対する日本人集団を対象とした報告もされていない。

【目的】本研究は、AA の遺伝的関連解析が行われていない日本人を対象に AA 感受性遺伝子を同定するために *HLA* 遺伝子領域内の 22 個のマイクロサテライトを用いて関連解析を行った。

【方法】倫理委員会の承認の元、順天堂大学および東海大学内で収集した日本人 AA 患者 156 個体および健常者 560 個体を対象に MHC 領域内で 2.4Mbp に渡る 22 遺伝子座のマイクロサテライトを選択し、フラグメント解析により各遺伝子座の遺伝子型を決定した。また、遺伝子型を特定するためにマイクロサテライトによる関連解析で用いられた患者と健常者全てについて PCR-SSO 法を用いて解析を行った。そして AA のリスクハプロタイプの有無とその強さを想定するためプログラム PHASE を用いたハプロタイプ推定も行った。

【結果】マイクロサテライトを用いた解析により全遺伝子座の全アレルについて患者および健常者間でのアレル頻度の差の有無は、*D6S2811* のアレル 208 がボンフェローニの補正後も統計学的に有意な頻度差を示した($P=1.45E-05$, $OR=3.25$)。このことから AA の感受性領域が *D6S2811* と *D6S2930* の 50kb であることが疑われ、その間に *HLA-C* 遺伝子が位置していたことから、この遺伝子の遺伝子型を特定する必要があると考えられ、行われた解析によって 17 個のアレルが観察された。これらのアレルの中から *D6S2811* のアレル 208 ほど強い関連ではないが *HLA-C*04:01* ($P=1.84E-03$, $OR=2.25$)がこの遺伝子座内で最も有意な頻度差を示した。また連鎖不平衡解析により、少なくとも *D6S2931* から *D6S2793* までの 6 遺伝子座(267.5kb)を AA の感受性遺伝子の候補領域として疑う必要があった。そしてハプロタイプ推定により、一つのハプロタイプで AA と最も強い関連を示した($P=3.28E-05$, $OR=3.75$)。

【考察】今回の研究でクラス I 領域内の *D6S2811* のアレル 208 が統計学的に有意な関連を示し、さらにハプロタイプ解析において、1つのハプロタイプが *HLA-C* 遺伝子のアレル *C*04:01* および *MICA* 遺伝子の A5 アレルより AA に対して強いリスクを持つことが明らかになり、AA の感受性遺伝子は *HLA-C* 遺伝子と *MICA* 遺伝子ではないが、HLA クラス I 領域内の *HLA-B* を含む他の遺伝子であるということが示唆された

【結論】AA の感受性遺伝子は、HLA クラス I 領域内の *HLA-C* 遺伝子領域近傍の他の遺伝子である可能性が示唆された。また *HLA-C* 遺伝子領域は、他の皮膚疾患との関連が認められているため、これらに関する発現遺伝子に対してもリシークエンシングなどの更なる遺伝子変異探索を行うことが今後の課題と考えられた。