

# 再発性多発軟骨炎に関連する遺伝子型の同定

## 概要

京都大学学際融合教育研究推進センター・寺尾知可史（てらお ちかし）特定助教(現ハーバード大学博士研究員)及び医学部附属病院免疫・膠原病内科・吉藤元（よしふじ はじめ）助教を中心とする共同研究グループは、聖マリアンナ医科大学や再発性多発軟骨炎(以下、RP)の患者会である HORP と協力して 102 名の RP 患者さんの DNA を集積し、白血球の血液型である HLA の解析を行った結果、関連する HLA 遺伝子型を 3 つ同定しました。論文は 5 月 30 日(日本時間)、オックスフォード大学出版の学術誌 *Rheumatology* に掲載されました。

## 研究のポイント

1. 世界的にも希少な疾患である RP の患者 102 名を解析し、白血球の血液型である HLA の遺伝子型を健常人 1000 名と比較した。RP に関するこれまでで最大規模の解析。
2. RP と HLA-DRB1\*16:02, HLA-B\*67:01, HLA-DQB1\*05:02 という 3 つの遺伝子型が関連していた。
3. RP との合併が報告される他のリウマチ性疾患に関わる HLA 遺伝子型は、RP とは関連していなかった。

### 1. 背景

RP は、耳、鼻、気管などの軟骨に炎症を来たす稀な疾患で、本邦で 500-1000 人の患者さんがいると推定されています。RP は世界的にも少ない疾患で、他のリウマチ性疾患との合併例も知られていましたが、その遺伝的背景は明らかではありませんでした。1993 年のドイツ人患者 41 名を集めた研究では、ヒト白血球の血液型である HLA-DR4 という遺伝子型が関わっているという報告がありますが、以後 23 年間、別の研究で確認されていませんでした。

### 2. 研究手法・成果

我々は京大病院の他、RP の患者会である HORP、聖マリアンナ医大と協力し、合計 102 名の患者さんから DNA を得て、ヒト白血球の血液型である HLA における 6 遺伝子の遺伝子型決定を行い、HLA 研究所から提供を受けた健常人 1000 人のデータと比較しました。検体を集めた施設や時期で二つの比較セットで行い、両方のセットで、HLA-DQB1\*05:02, HLA-DRB1\*16:02, HLA-B\*67:01 の 3 つの遺伝子型が患者群に多いことが分かりました(表 1)。これら 3 つの遺伝子型はお互いにある程度連鎖しており、3 つの遺伝子型がそれぞれ別々に RP の発症に関連しているということではなく、1 つの遺伝子型を持つと別の 2 つの遺伝子型も持ちやすく、3 つともに持つと一番リスクが高くなるという関係にあると考えられました。前述の 93 年の研究で報告された HLA-DR4 は我々の検討では強い関連を示しませんでした。

さらに詳しく 3 つの遺伝子が作り出すタンパクの構造を見てみると、HLA-DQB1 についてのみ、それが作り出すタンパクを構成するアミノ酸の場所に強い関連が 2 つ見られ、その内の一つは別の免疫性疾患である I 型糖尿病に最も強く関連するアミノ酸の場所と同じでした(図 1)。場所は同じでも関連するアミノ酸の種類は二つの疾患で異なりましたが、これは HLA-DQB1 が作り出すタンパクが RP 発症においても重要であることを示唆するものと考えています。

また、これまで RP との合併が報告されてきた他のリウマチ性疾患等において最も強く関連する HLA 遺伝子型の関連結果を今回のデータで確認したところ、RP との関連は認められませんでした。このことは、RP が他のリウマチ性疾患とは異なる遺伝的背景を持つことを示しています。

### 3. 成果の意義と今後の展望

本研究は、世界的にも稀な疾患について多くの症例を集めて解析し、関連遺伝子型を同定できたことに意義があります。RP の遺伝的解析では、これまで世界最大の規模です。今後さらに検体数を増やして他の HLA 遺伝子型や、HLA 以外の関連遺伝子を見つけるように研究を続ける予定です。また、今回見つかった HLA 遺伝子型のタンパクにおける影響を詳しく解析すれば、RP の原因となる物質が見つかる可能性もあります。

HLA	RP (n=204)	対照群 (n=2,000)	P 値	オッズ比 (95% 信頼区間)
B*67:01	8	19	0.00024	4.26 (1.84-9.85)
DRB1*16:02	8	12	$1.9 \times 10^{-6}$	6.76 (2.73- 16.74)
DQB1*05:02	15	44	$1.4 \times 10^{-5}$	3.53 (1.93-6.46)

表 1. RP は HLA の 3 つの遺伝子型と関連する (RP,対照群の数は染色体の数)

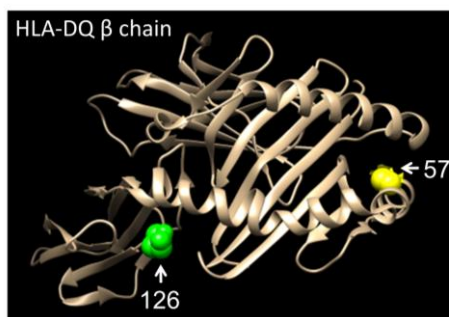


図 1. HLA-DQB1 が作り出すタンパク質。矢印で示した RP と強く関連する HLA のアミノ酸の場所 2 つの場所のうち、1 つ(57 番)は I 型糖尿病に最も強く関連するアミノ酸の場所と同じであった

#### <論文タイトルと著者>

掲載誌： *Rheumatology* (Oxford University Press)

タイトル： Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases.

著者： Chikashi Terao, Hajime Yoshifuji, Yoshihisa Yamano, Hiroto Kojima, Kimiko Yurugi,  
Yasuo Miura, Taira Maekawa, Hiroshi Handa, Koichiro Ohmura, Hiroh Saji, Tsuneyo Mimori, Fumihiko  
Matsuda