らいのぶどう膜炎とHLA-DR2対立遺伝子

上甲 覚^{1)*} 沼賀二郎²⁾ 藤野雄次郎²⁾
増田寛次郎²⁾ 平田蘭子³⁾ 前田平生³⁾

1) 国立療養所多磨全生園眼科

2) 東京大学医学部眼科学教室

3) 埼玉医科大学総合医療センター輸血部

〔受付 1995年2月8日, 受理 1995年6月14日〕

キーワード: らい, ぶどう膜炎, HLA抗原, HLA-DR2対立遺伝子

らい患者におけるぶどう膜炎の発症に対するHLAの関与を検討した。対象は、らい患者65例と、正常対照の健康成人138例である。患者群の内訳は、ぶどう膜炎の既往のある者は32例で、ぶどう膜炎の既往のない者は33例である。HLA-A, -B, -C, -DR, DQ抗原の検索は、対象者の末梢血リンパ球を用い補体依存性リンパ球細胞障害試験を行った。HLA-DRB1対立遺伝子はPCR-SSCP法とPCR-RFLP法を施行し検索した。その結果、HLA-DR2抗原頻度は対照群で138例中49例 (35.5%), ぶどう膜炎のある群で32例中26例 (81.3%) で、HLA-DR53の頻度はそれぞれ69.6%と37.5%あった。対照群との比較において、HLA-DR2がぶどう膜炎のある群で有意に増加し ($P < 0.0005$), HLA-DR53は有意に低下していた ($P < 0.05$)。血清学的タイピングではぶどう膜炎のない群と対照群との間に有意差を示すHLA抗原はなかった。HLA-DR2対立遺伝子では、DRB1*1501のみ有意な差を認め、対照群との比較においてぶどう膜炎のある群でオッズ比7.1 ($P < 0.000005$), ぶどう膜炎のない群はオッズ比4.1 ($P < 0.005$) であった。らい患者におけるぶどう膜炎の発症に、HLA-DRB1*1501の強い相関を認めた。

I はじめに

らいはらい菌による慢性の感染症で、眼合併症の発症率が高いことが知られている¹⁾。そして、眼合併症のなかでもぶどう膜炎は重篤な視力障害を起こす原因の一つである²⁾。本疾患におけるぶどう膜炎の合併頻度は約10%~40%³⁾で、ぶどう膜炎の発症には個体側の何らかの素因が関与している可能性がある。

これまで、らいの発症にHLA-DR2, DQ1が関連するとの報告⁴⁾があり、現在ではDNAレベルでの検索がなされている⁵⁾。しかし、ぶどう膜炎の合併の有無とHLAの関連に言及した報告はない。今回、らい患者におけるぶどう膜炎の発症に対してHLAの関与を検討したので報告する。

II 対象及び方法

1. 対象

国立療養所多磨全生園眼科外来を受診したらい患者65例を対象とした。患者の内訳は、ぶどう膜

*Corresponding author:
〒189 東京都東村山市青葉町4-1-1
国立療養所多磨全生園眼科

炎の既往があるものは32例(男性18例, 女性14例)で, 年齢は 68.7 ± 7.7 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差)であった。ぶどう膜炎の既往のない者は33例(男性17例, 女性16例)で, 年齢は 67.9 ± 8.9 歳であった。らい発症年齢は, それぞれ 16.5 ± 5.5 歳, 17.8 ± 7.2 歳であった。ぶどう膜炎の既往は, 角膜後面沈着物, 周辺虹彩前癒着または虹彩後癒着がみられること, 虹彩真珠と呼ばれる結節が虹彩および隅角に種々の程度でみられること, 過去のカルテにぶどう膜炎の既往が記載されていることで判断した。ぶどう膜炎は, 肉芽腫性または非肉芽腫性の炎症を伴う虹彩毛様体炎を主とし, 後極部に病変を伴う症例はほとんどなかった。ぶどう膜炎の発症年齢は, 詳細な病歴が得られず, 特定できなかった。らいの病型分類では, 眼合併症の多いらい腫型は44例で, らい腫型以外は21例であった。なお, HLA検査の正常対照として健康成人138例を対象とした。

2. 方法

1) 血清学的タイピング

65例のらい患者と, 138例の健康成人の末梢血リンパ球を用い補体依存性リンパ球細胞障害試験を施行し⁶⁾, HLA-A, -B, -C, -DR, DQ抗原の検索を行った。

2) HLA-DRB1タイピング

末梢白血球から回収したDNAを用いて, polymerase chain reaction(PCR)-single strand conformation polymorphism(SSCP)法⁷⁾⁸⁾とPCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP)法⁹⁾を施行した。DR2に対するプライマーは第11回国際組織適合抗原ワークショップで使用されたDRBAMP-2(5'-TTCTGTGGCAGCCTAAGAGG-3')とDRBAMP-B(5'-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3')を用いた¹⁰⁾。PCRはDNA thermal cycler (Perkin Elmer, コネチカット, 米国)を用い, 95℃30秒, 62℃30秒, 72℃30秒を30サイクル施行した。SSCP解析によりDRB1*1501, 1502, DRB1*16は容易に判断できるが, DRB1*16のうちDRB1*1601と1602の判別は困難であった(図1)。

そこでPCR-RFLP法を用いた。制限酵素Hph IではDRB1*1601, 1602ともに切断されるが, 制限

Figure 1 Representative gel of the SSCP analysis. PCR-amplified DRB1*15, 16 DNA from leprosy patients (lanes ⑤ to ⑪) were compared with reference DNA (lanes ① to ④). Lanes ① through ④ were reference DNA from known cell lines that express DRB1*1501, 1502, 1601 and 1602 respectively. DRB1*1501, 1502 and DRB1*16 are easily distinguished, whereas DRB1*1601 and 1602 are difficult to identify by SSCP. Lanes ⑤, ⑧ and ⑨ was assigned as DRB1*1501, lanes ⑥, ⑦ and ⑩ as 1502, but in lane ⑪ 1601 and 1601 was difficult to distinguish.

酵素Ava IIはDRB1*1602のみを切断することから両者を判断した。

3) 統計解析

二群間の比較を行うための統計学的検討は, カイ2乗検定を行い, 期待値が5以下の場合はFisherの直接確率法を用いた。そして, 相関の有意性を判定するためにP値はBonferoniの補正を行い, 得られたCorrected P(Pc)値が5%未満を統計学的に有意差ありとした¹¹⁾¹²⁾。また, HLAとの相関の強さを示す指標としてオッズ比を用いた。

III 結 果

1. HLA血清学的タイピング

HLAクラスIの抗原頻度には, 患者群と対照群間で有意差を認めるものはなかった。

クラスIIではHLA-DR2が, 患者群全体で対照群に比べて有意な増加を認めた。また, ぶどう膜炎の有無でみると, ぶどう膜炎のある群のみ対照群に比べて有意な増加を認めた(表1)。逆にHLA-DR53は, ぶどう膜炎のある群のみ対照群に比べて有意な低下を認めた(表1)。

病型でみると, HLA-DR2はらい腫型において対照群に比べて有意な増加を認めた。らい腫型でぶどう膜炎の有無でみると, HLA-DR2はぶどう

Table 1. Frequencies of HLA-DR, DQ antigens in leprosy patients and controls

Antigens	Patients	Uveitis(+)	Uveitis(-)	Controls
	n=65 n(%)	n=32 n(%)	n=33 n(%)	n=138 n(%)
DR 1	9(13.8)	1(3.1)	8(24.2)	11(8.0)
DR 2	45(69.2)#2	26(81.3)#3	19(57.6)	49(35.5)
DR 4	22(33.8)	7(21.9)	15(45.5)	58(42.0)
DR 6	19(29.2)	12(37.5)	7(21.2)	43(31.2)
DR 7	1(1.5)	0(0)	1(3.0)	1(0.7)
DR 8	4(6.2)	2(6.3)	2(6.1)	30(21.7)
DR 9	9(13.8)	5(15.6)	4(12.1)	44(31.9)
DR10	0(0)	0(0)	0(0)	2(1.4)
DR11	3(4.6)	2(6.3)	1(3.0)	3(2.2)
DR12	2(3.1)	0(0)	2(6.1)	10(7.2)
DR13	8(12.3)	5(15.6)	3(9.1)	22(15.9)
DR14	10(15.4)	6(18.8)	4(12.1)	13(9.4)
DR52	23(35.4)	13(40.6)	10(30.3)	57(41.3)
DR53	31(47.7)	12(37.5)#1	19(57.6)	96(69.6)
DQ1	58(89.2)	29(90.6)	29(87.9)	96(69.6)
DQ2	1(1.5)	0(0)	1(3.0)	1(0.7)
DQ3	30(46.2)	14(43.8)	16(48.5)	82(59.4)
DQ4	8(12.3)	3(9.4)	5(15.2)	43(31.2)
DQ7	11(16.9)	8(25.0)	4(12.1)	26(18.8)

#1:Pc<0.05, Odds Ratio=0.26 (Uveitis(+) vs. Controls)
#2:Pc<0.0005, Odds Ratio=4.1 (Patients vs. Controls)
#3:Pc<0.0005, Odds Ratio=7.9 (Uveitis(+) vs. Controls)

Table 2. Frequency of HLA-DR2 antigen in lepromatous leprosy (LL) patients and controls

Antigen	Uveitis			Controls n=138
	LL Patients n=44	(+) n=29	(-) n=15	
DR2	32(72.7%)#	23(79.3%)##	9(60.0%)	49(35.5%)

#Pc<0.005, Odds Ratio=4.8 (LL Patients vs. Controls)
##Pc<0.005, Odds Ratio=7.0 (Uveitis(+) vs. Controls)

膜炎のある群と対照群との間にのみ有意差を認めオッズ比7.0であった(表2)。

2) HLA-DRB1タイピング

DR2対立遺伝子の表現頻度では, DRB1*1501のみ有意な差を認め, 患者群全体は対照群に対してオッズ比5.4であった(表3)。ぶどう膜炎の有無で見るとDRB1*1501は, 対照群に対して, ともに有意な増加をみたが, オッズ比からぶどう膜炎のある群がぶどう膜炎のない群より強い相関を認めた(表3)。

らい腫型全体でもDRB1*1501のみ有意な増加を認め, ぶどう膜炎の有無で見ると, ぶどう膜炎

Table 3. Frequency of HLA-DR2 alleles in leprosy patients and controls

HLA-DR2 Alleles	Patients n=65 n(%)	Uveitis		Controls n=138 n(%)
		(+) n=32 n(%)	(-) n=33 n(%)	
1501	28(43.1)#2	16(50.0)#3	12(36.4)#1	17(12.3)
1502	23(33.8)	11(34.4)	11(33.3)	33(23.9)
1601	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
1602	2(3.1)	1(3.1)	1(3.0)	1(0.7)

#1:Pc<0.005, Odds Ratio=4.1 (Uveitis(-) vs. Controls)
#2:Pc<0.000005, Odds Ratio=5.4 (Patients vs. Controls)
#3:Pc<0.000005, Odds Ratio=7.1 (Uveitis(+) vs. Controls)

Table 4. Frequency of HLA-DR2 alleles in LL patients and controls

HLA-DR2 Alleles	LL Patients n=44 n(%)	Uveitis		Controls n=138 n(%)
		(+) n=29 n(%)	(-) n=15 n(%)	
1501	21(47.7)#2	15(51.7)#3	6(40.0)#1	17(12.3)
1502	15(31.0)	9(31.0)	6(40.0)	33(23.9)
1601	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
1602	2(3.4)	1(3.4)	1(6.6)	1(0.7)

#1:Pc<0.005, Odds Ratio=4.7 (Uveitis(-) vs. Controls)
#2:Pc<0.000005, Odds Ratio=6.4 (LL Patients vs. Controls)
#3:Pc<0.000005, Odds Ratio=7.6 (Uveitis(+) vs. Controls)

のある群ではぶどう膜炎のない群より強い相関を認めた(表4)。

DRB1*1501陰性の患者群全体と対照群, DRB1*1501陰性のらい腫型と対照群のDRB1*1502を比

Table 5. Frequency of HLA-DRB1*1502 in DRB1*1501 negative leprosy patients and controls

HLA-DR2 Alleles	Patients n=37	Uveitis		Controls n=121
		(+) n=16	(-) n=33	
1502	15(40.5%)	9(56.3%)#	6(28.6%)	30(24.8%)

#Pc<0.05, Odds Ratio=3.9 (Uveitis(-) vs. Controls)

Table 6. Frequency of HLA-DRB1*1502 in DRB1*1501 negative LL patients and controls

HLA-DR2 Alleles	LL Patients n=23	Uveitis		Controls n=121
		(+) n=14	(-) n=9	

較した(表5, 6)。

患者群全体においてぶどう膜炎のある群は、対照群と比較してDRB1*1502が有意に増加していた。

IV 考 按

らいとHLAの相関についてはこれまでいくつかの報告がある。1990年にToddら⁴⁾は過去に報告のあった10数カ国のらい患者のHLAの血清学的なタイピングの結果を統計学的にまとめ、らい腫型、類結核型、らい全体でHLA-DR2とDQ1の相関のあることを報告した。また宮永ら¹³⁾の報告で類結核型においても同様な結果が得られている。我々の結果でも患者群全体およびらい腫型でDR2が対照群に比べて有意な増加を認めたことから、人種をこえてDR2が本疾患の発症に関与している可能性が強く示唆された。今回の検討では、HLA-DQ1は患者群で約90%認められたが、対照群も約70%と高頻度であるため有意差はなかった。しかし、今後さらに症例を増やし検討する必要がある。

HLAの遺伝子レベルで検討した報告は少ないが、Raniら⁵⁾によるとインド人のらいの患者群全体で93例中49例(52.7%)にDRB1*1501があり、対照群(12.8%)に比べて有意な増加を認めている。そして、らい腫型を含む多菌性らいでもDRB1*1501の有意な増加を認めている。我々の結果でも患者群全体およびらい腫型でDRB1*1501が対照群に比べて有意な増加を認めており、人種をこえてDRB1*1501が本疾患の発症に強く関与している可能性が示唆された。

眼合併症に関する過去の報告では、らい腫型は他の病型に比べてその頻度または重症度も高いので眼科的にはらい腫型以外の病型を一括して非らい腫型とした分類を用いている報告もみられる¹⁴⁾。今回の症例でも、らい腫型では44例中29例にぶどう膜炎の既往があり、それ以外の病型では21例中3例のみしかぶどう膜炎の既往がなかった。

本研究では、患者群全体およびらい腫型において、ぶどう膜炎の有無でHLAの関与を検討した結果、ともにぶどう膜炎を有する群は対照群に比べてHLA-DR2が強い相関を示した。そして、オッズ比をみると、ぶどう膜炎を有する群は患者群全体およびらい腫型よりHLA-DR2との関連が強いこ

とがわかった。また、非らい腫型の場合、ぶどう膜炎を合併した3例は全てDR2を有しており、DR2はらいにおけるぶどう膜炎の感受性因子の一つである可能性が示唆された。

HLA-DR2の対立遺伝子でみると、ぶどう膜炎を有する群はDRB1*1501に強い相関を示し、オッズ比から患者群全体およびらい腫型全体より関連が強いことがわかった。DRB1*1501が本疾患の発症と同時にぶどう膜炎の合併に強く関与している可能性が示唆された。しかし、ぶどう膜炎を有する群の半数の患者はDRB1*1501陰性である。そこで、DRB1*1501陰性患者において他のHLA-DR2対立遺伝子と比較した結果、患者群全体ではDRB1*1502がぶどう膜炎を有する群と対照群の間で有意な差を示した。それ故、DRB1*1502もぶどう膜炎の発症に少なからず関与していると考えられる。

現在、HLA分子のアミノ酸配列の違いから疾患感受性部位を解析する報告がみられる¹⁵⁾。DR2対立遺伝子のDRB1*1501, 1502, 1602に共通のアミノ酸配列は11~13番目でありDRB1*15と16の間の大きな違いは47, 67~71番目のアミノ酸配列である。そして、DRB1*1501と1502の違いは86番目がバリンかグリシンになっていることである。したがって、DR2対立遺伝子のアミノ酸配列では、DRB1*1501に特異的な86番目のバリンがらいにおけるぶどう膜炎の感受性因子である可能性が示唆された。また、DRB1*1501陰性患者におけるDRB1*1502頻度は、ぶどう膜炎のある群と対照群との間で有意な差を認めており、DRB1*15に共通の47, 67~71番目のアミノ酸配列もぶどう膜炎の発症に関与している可能性が考えられる。しかし、日本人集団においては、HLA-DRB1*1501-DRB5*0101-DQA1*0102-DQB1*0602およびDRB1*1502-DRB5*0102-DQA1*0103-DQB1*0601は密に連鎖しており、第一義的な責任遺伝子が、DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DAB1*0602のいずれであるのかは現時点では確定できない。

一方、患者群全体でみた場合、ぶどう膜炎を有する群は対照群と比較してHLA-DR53に負の相関を示した。HLA-DR53はHLA-DR4, 7, 9に連鎖するDRB4遺伝子産物である。DR7は日本人ではほとんどみられないため、DR53の有意な低下は

DR4, 9の減少に関連している可能性も考えられる。そして、ぶどう膜炎のない群でも有意差はないもののDR9は減少しているので、ぶどう膜炎の発症にはHLA-DR53あるいはDR4が抵抗性に働いているのかもしれない。HLA-DR4に関しては、さらに症例を増やし検討する必要がある。

ぶどう膜炎の発症には、皮膚塗抹標本でらい菌陽性が証明される菌陽性期では二つの機序が考えられている。一つは、らい菌が虹彩や毛様体へ侵入し増殖を起こす過程でおこる炎症であり、もう一つはらい菌由来の抗原とそれに対する抗体が免疫複合体を形成し、補体が結合して起こるIII型アレルギー反応(II型らい反応)による炎症である¹¹⁶⁾。

ぶどう膜炎の合併が多いらい腫型では、らい菌に対する細胞性免疫が抑制され、液性免疫が亢進していることが明らかにされている。Andersonら¹⁷⁾はHLA-DR2分子のB3鎖の第三超可変領域とらい菌由来の65kD蛋白質中のT細胞が認識する抗原決定基の一つのアミノ酸配列が類似していると報告している。そのため、T細胞へ抗原提示しても自己と認識するためらい菌を排除する免疫応答が働かず、菌は増殖を続け血行性に散布され、虹彩および毛様体に達しぶどう膜炎が発症する可能性が考えられる。また、HLA-DQによるらい菌由来のある抗原ペプチドの提示は、サプレッサーT細胞を活性化しヘルパーT細胞の免疫応答を抑制するとの報告¹⁸⁾¹⁹⁾もあり、HLA-DQの違いもぶどう膜炎の発症に関与している可能性がある。ヘルパーT細胞にはTh1やTh2と呼ばれるタイプがあり、それぞれ異なる機能を有することが知られている²⁰⁾²¹⁾。らい腫型の病変部にはTh2型様のT細胞が多いと報告されている²²⁾。Th2型のT細胞はインターロイキン4を分泌してB細胞の抗体産生能を高めるため、III型のアレルギー反応を起こしやすいと考えられている²²⁾。このIII型のアレルギー反応によって血管炎が全身におこり、その臨床所見の一つとしてぶどう膜炎が発症している可能性がある。推測の域をでないが、このTh2型のT細胞の活性化にHLA-DR2、中でもDRB1*1501または密に連鎖する他のHLA遺伝子産物か関与しているのかもしれない。

逆に、ぶどう膜炎の合併がほとんどみられない

類結核型の病変部にはTh1型様のT細胞が多いと報告されている²²⁾。Th1型のT細胞はインターロイキン2、インターフェロン γ を分泌してマクロファージを活性化し、らい菌の増殖を抑制する。また、インターフェロン γ はBリンパ球の抗体産性能を抑制するので、ぶどう膜炎が合併しにくいと考えられる。このTh1型のT細胞の活性化にHLA-DR53またはDR53に連鎖するDR4が関与しているのかもしれない。

一方、菌陰性期に起こるぶどう膜炎の発症機序は明確ではない²³⁾。今回の症例患者のほとんどは、菌陰性期であり、ぶどう膜炎の既往がある群の大半が、この時期において程度の差はあれぶどう膜炎を発症している。現在、日本人のらい患者の95%以上は菌陰性期であり、この時期におけるぶどう膜炎の発症機序については、今後の研究に期待される。

本研究では主にDR2抗原のDRB1対立遺伝子の違いで、らいにおけるぶどう膜炎の発症を考察してみたが、今後さらに症例を増やし他のHLA-DR, DQ, DPについてもDNAタイピングを行いより詳細な検討をする予定である。

文 献

- 1) Brand ME, ffytche TJ: Eye complications of leprosy. In: Hastings RC (Ed): Leprosy: Churchill livingstone, London, 223-242 (1985).
- 2) Ffytche TJ: Role of iris changes as a cause of blindness in lepromatous leprosy. Br J Ophthalmol 65: 231-239 (1981).
- 3) 鈴木高遠: 癩の眼症状—国立療養所多磨全生園における統計学的観察—眼紀 31: 1719-1727 (1980).
- 4) Todd JR, West BC, McDonald JC: Human leukocyte antigen and leprosy: study in northern Louisiana and review. Rev Infect Dis 12: 63-74 (1990).
- 5) Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P: Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. Tissue Antigens 42: 133-137 (1993).

- 6) Maeda H, Juji T: A new B-cell alloantigen, TB21, coded for in the HLA-D/DR region. *Tissue Antigens* 20: 327-334 (1982).
- 7) Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T: Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2766-2770 (1989).
- 8) Nishimoto T, Matuki K, Islam SMM, Hirata R, Maeda H: Unique associations between HLA-B and HLA-DRB1*04 gene variants in Japanese. *Tissue Antigens* 42: 497-501 (1993).
- 9) Ota M, Seki T, Fukushima H, Tsuji K, Inoko H: HLA-DRB1 genotyping by modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 39: 187-202 (1992).
- 10) Kimura A, Sasazuki T: 11th International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA-typing technique. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*. Oxford: Oxford University Press: 397-419 (1992).
- 11) Dunn OJ: Multiple comparisons among means. *Am J Stat Assoc*. 56: 52-64 (1961).
- 12) 西村泰治: 多型の統計学的解析法, 最新医学 46: 909-923 (1991).
- 13) Miyanaga K, Juji T, Maeda H, Nakajima S, Kobayashi S: Tuberculoid leprosy and HLA in Japanese. *Tissue Antigens* 18: 331-334 (1981).
- 14) 渡辺逸郎, 佐藤 進, 藤森千憲, 塚原重雄, 滝沢英夫: らい (ハンセン病) の眼病変—統計学的観察—眼紀 38: 1810-1816 (1987).
- 15) Todd JA, Bell JI, McDavitt HO: HLA-DQ gene contribute to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 329: 599-604 (1987).
- 16) Ridley MJ, Ridley DS: The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. *Lepr Rev* 54: 95-197 (1983).
- 17) Anderson DC, van Schooten WCA, Barry ME, Janson AAM, Buchanan TM, de Vries RRP: A *Mycobacterium leprae*-specific human T cell epitope cross reactive with a HLA-DR2 peptide. *Science* 242: 259-260 (1988).
- 18) Ottenhoff THM, deVries RRP: HLA class II immune response and suppression gene in leprosy. *Int J Lepr* 55: 521-534 (1987).
- 19) Ottenhoff THM, Walford C, Nishimura Y, Reddy NBB, Sasazuki T: HLA-DQ molecules and the control of *Mycobacterium leprae*-specific T cell nonresponsiveness in lepromatous leprosy patients. *Eur J Immunol* 20: 2347-2350 (1990).
- 20) Powrie F, Coffman RL: Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunology Today* 14: 270-274 (1993).
- 21) Stadecker MJ, Flores Villanueva PO: Accessory cell signals regulate Th-cell responses: from basic immunology to a model of helminthic disease. *Immunology Today* 15: 571-574 (1994).
- 22) Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, et al: Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 254: 277-279 (1991).
- 23) Espiritu CG, Gelber R, Ostler HB: Chronic anterior uveitis in leprosy: an insidious cause of blindness. *Br J Ophthalmol* 75: 273-275 (1991).

HLA-DR2 alleles and uveitis in leprosy

Satoru Joko¹⁾, Jiro Numaga²⁾, Yujiro Fujino²⁾,
Kanjiro Masuda²⁾, Ranko Hirata³⁾ and Hiroo Maeda³⁾

1) Department of Ophthalmology, National Leprosarium, Tama-Zensho-En

2) Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

3) Blood Transfusion Service, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

key words: Leprosy, Uveitis, HLA antigens, HLA-DR2 alleles

In order to investigate the role of immunogenetic factors in the pathogenesis of uveitis in leprosy, HLA antigens were analyzed between the leprotics with and without uveitis. Sixty-five Japanese leprosy patients comprised 32 with uveitis and 33 without uveitis. Controls consisted of 138 healthy subjects. A lymphocyte cytotoxicity test was used for typing HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. HLA-DR2 genotyping was performed by the polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) and PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. The frequency of HLA-DR2

antigen was significantly increased in the patients with uveitis as compared with the control subjects ($P < 0.0005$), whereas HLA-DR53 antigen was significantly decreased ($P < 0.05$). At the genomic level the frequency of HLA-DRB1*1501 was significantly increased in the patients with uveitis and without uveitis as compared with that in the controls. The association with DRB1*1501 was even stronger in patients with uveitis (odds ratio = 7.1, $P < 0.000005$) than in the patients without uveitis (odds ratio = 4.1, $P < 0.005$). Our results suggest that HLA-DRB1*1501 contribute to the susceptibility to uveitis in the Japanese with leprosy.