両側メニエール病と HLA†

工 藤 裕 弘・二 木 隆・十 字 猛 夫*

結 言

HLA (human leukocyte antigen) 抗原はヒトの主要組織適合性抗原であり、その遺伝子は第6染色体の短腕上にある。ここにはA, C, Bの3つの遺伝子座とD領域があり、D領域はさらにいくつかの亜領域に区別される。これらの部位をしめる対立遺伝子には非常な多型性があり、それらの遺伝子に対応する抗原が細胞表面に発現する。A, B, C座に対応する抗原は Class I 抗原、D領域に対応する各抗原は Class II 抗原と呼ばれ、前者はすべての有核細胞の表面に発現し、後者は限られた組織 (B細胞、一部のT細胞、マクロファージ、内皮細胞、精子など) にのみみられる¹⁾。

HLA と疾患との相関については、従来表1に示すようなものが代表例として知られている¹⁾²⁾³⁾。なかでも著名なものが、ナルコレプシーと HLA-DR2 (100%に検出)²⁾ および強直性脊椎炎と HLA-B27 (80~90%に検出)⁴⁾ との相関である。その他、ここにあげた疾患の中には自己免疫機序が考えられている疾患が多く含まれていることが注目される。

表1 HLA との相関が知られている疾患

関節症
強直性脊椎炎 Reiter 病
内分泌疾患
若年性糖尿病 Basedow 病 亜急性甲状腺炎
呼吸器疾患
副鼻腔気管支症候群 (びまん性汎細気管支炎)
消化器疾患
小児脂肪便症 慢性活動性肝炎
神経・精神疾患
ナルコレプシー 多発性硬化症 重症筋無力症
皮膚疾患
尋常性乾癬 天疱瘡 Behçet 病
自己免疫疾患
SLE MCTD Sjögren 症候群 強皮症
アレルギー
スギ花粉アレルギー

† HLA Antigens and Bilateral Meniere's Disease
Yasuhiro Kudo, Takashi Futaki and Takeo Juji*

* 東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

* 東京大学医学部附属病院輸血部

内耳疾患と HLA との相関については、欧州においてメニエール病と HLA-Cw7⁵⁾、前庭神経炎と DR4⁶⁾ との相関を示唆する報告があるが、わが国では詳細な検討は行なわれていないのが現状である。

今回私共は両側メニエール病の症例において HLA の検索を行ない、HLA 抗原タイプとの相関の有無を明らかにし、発症に関与する要因を探る一助とすることを目として検討を行なったので、その結果を報告する。

対象と方法

対象は両側メニエール病症例21例 (男性12例、女性9例)、年齢は平均54.3歳 (39歳~74歳) で、互いに血縁関係はなく、メニエール病の家族歴もない。ヘパリン採血を行ない、東京大学医学部附属病院輸血部において検査を行なった。HLA タイピングは通常の補体依存性細胞障害性試験²⁾ により行なった。

結 果

各症例において検出された抗原を表2に示す。さらに今回検出された HLA-A, B, C, DR の表現型頻度を対

表2 両側メニエール病21症例の HLA 抗原

症例	A	B	C	DR	DQ
1 54F	31 33	44 56	4	8 9	4 9
2 59M	2 24	35 67	7	2 12	6 7
3 46M	24 26	54 61	1 3	4 9	4 9
4 39M	2 24	35 tsl	3	2 4	4 6
5 51F	11 24	52 56	1	2 8	6
6 56M	11 24	7 44	5 7	1 13	5 6
7 60M	2 33	35 57	3	2 13	6
8 60F	2 33	44 59	1	4 13	1 4
9 54F	2 26	39 tsl	3 7	9	9
10 47F	2 24	56 62	1 3	2 14	5 6
11 65M	24	62	3 7	4 12	7 8
12 66M	24 26	7 62	3 7	1 9	5 9
13 40F	2 24	48 52		2	6
14 59M	24	52 54	1	2 4	1 4
15 47F	24	55 60	3	9	9
16 43M	2 24	39 59	1 7	9	9
17 50F	2 24	7 55	1 7	2	6
18 74M	2 24	39 62	4 7	4	8
19 68F	11 24	51 52	4	2 12	6 7
20 40M	24 31	55	1 4	2 12	6 7
21 63M	2 24	46 55	11	8 9	4 6

表3 HLA 抗原の表現型頻度 (1)

抗 原	対 照 群 (N=120)	両側メニエール病 (N=21)
A1	1 (1%)	0 (0%)
A2	49 (41%)	11 (52%)
A3	2 (2%)	0 (0%)
A11	22 (18%)	3 (14%)
A24	72 (60%)	17 (81%)
A26	25 (21%)	3 (14%)
A31	19 (16%)	2 (10%)
Aw33	19 (16%)	3 (14%)

表4 HLA 抗原の表現型頻度 (2)

抗 原	対 照 群 (N=120)	両側メニエール病 (N=21)
B7	13 (11%)	3 (14%)
B13	4 (3%)	0 (0%)
B35	21 (18%)	3 (14%)
B37	1 (1%)	0 (0%)
B39	9 (8%)	3 (14%)
B44	15 (13%)	3 (14%)
Bw46	10 (8%)	1 (5%)
Bw48	5 (4%)	1 (5%)
B51	20 (17%)	1 (5%)
Bw52	28 (23%)	4 (19%)
Bw54	17 (14%)	2 (10%)
Bw55	8 (7%)	4 (19%)
Bw56	1 (1%)	3 (14%)
Bw57	0 (0%)	1 (5%)
Bw59	5 (4%)	2 (10%)
Bw60	16 (13%)	1 (5%)
Bw61	22 (18%)	1 (5%)
Bw62	35 (29%)	4 (19%)
Bw67	2 (2%)	1 (5%)

照群における頻度⁷⁾と比較して表3～表6に示した。今回の結果では Bw56 の頻度が対照群と比較して高かった ($p=0.010$) が、調べた抗原数について補正を行なうと、統計学的に有意なものとはいえなかった。

考 察

HLA との相関は多くの疾患で知られているが、そのモデルとしては次の3つが考えられている¹⁾。

(1) 多面効果

HLA 自身が細胞膜上への HLA 抗原の表現のみならず、疾患の発症へも直接関与する場合で、その機序としては HLA が病原体毒素などのレセプターになっている、HLA と病原体の抗原構造が類似しているためにト

表5 HLA 抗原の表現型頻度 (3)

抗 原	対 照 群 (N=120)	両側メニエール病 (N=21)
Cw1	33 (28%)	8 (38%)
Cw3	55 (46%)	8 (38%)
Cw4	13 (11%)	4 (19%)
Cw5	1 (1%)	1 (5%)
Cw7	23 (19%)	8 (38%)
Cw11	9 (8%)	1 (5%)

表6 HLA 抗原の表現型頻度 (4)

抗 原	対 照 群 (N=120)	両側メニエール病 (N=21)
DR1	17 (14%)	2 (10%)
DR2	40 (33%)	10 (48%)
DR4	49 (41%)	6 (29%)
DRw8	33 (28%)	3 (14%)
DR9	33 (28%)	7 (33%)
DRw10	1 (1%)	0 (0%)
DRw11	8 (7%)	0 (0%)
DRw12	16 (13%)	4 (19%)
DRw13	20 (17%)	3 (14%)
DRw14	3 (3%)	1 (5%)

ランスになる、ウイルスが HLA を coat protein の一部として取り込む、などが考えられている。

(2) 連鎖不平衡

HLA 自身は単なる遺伝標識にすぎず、これと同じ染色体上にその疾患を発症させるような遺伝子があるという考え方で、この場合の遺伝子としては、免疫応答遺伝子、免疫抑制遺伝子、cAMP レベルを支配する遺伝子などが考えられている。

(3) エピスタシス

HLA が全く別の染色体上の遺伝子と相互作用して疾患の発症をもたらすという考え方であるが、事例はヒトでは報告されていないという。

HLA 抗原には非常な多型性があり、その頻度は人種により大きく異なることが知られている。HLA と疾患との相関において、強直性脊椎炎の場合には、人種をこえて B27 との相関が認められる。この場合 HLA-B27 抗原は Klebsiella 菌によって何らかの修飾を受け、Klebsiella 菌と共通の抗原性をもつようになると考えられている。また Klebsiella 菌から分泌される可溶性因子によっても HLA-B27 の抗原の修飾が可能であることも明らかにされている。この Klebsiella 菌と強直性脊椎炎との関係は、前述の病原体と抗原分子構造の類似性

による HLA と疾患との相関モデルとなり¹⁾, すなわち, 抗原そのものが疾患発症と直接かかわっていることが考えられる。

一方, 人種が異なると相関を示す HLA 抗原が異なるものがある。例えば, 重症筋無力症では白人の場合 DR3, 日本人の場合は特に若年発症例では DRw9 との相関がある。これは, HLA と連鎖不平衡にある別の遺伝要因があることを示唆するものである¹⁾。

このように, HLA と疾患との相関が認められる場合には, その相関の様式を検討することにより, その疾患の発症機序の端緒を探ることができる。また, HLA との相関が認められる疾患の中には, 自己免疫疾患が多くみられる。自己免疫疾患のすべてが HLA との相関をもつものではなく, また HLA と相関のある疾患がすべて自己免疫疾患ではないが, 病因不明の疾患において HLA との相関が示唆された場合には, その疾患の病因として, 自己免疫的機序も念頭におくべきであろう。こうした意味で, 現在明らかな病因の知られていないメニエール病において HLA との相関を調べることは意義のあることと考えられる。

今回, 対象を両側メニエール病とした理由は, 一側性のもよりもその発症に素因が関係する可能性が高いのではないかと考えたためであるが, 厳密な意味では統計学的に有意な相関は認められなかった。近年メニエール病の発症に自己免疫機序の関与を示唆する報告も多くみられるが, HLA との相関がないからといって, 自己免疫機序が否定されるわけではない。今後さらにいろいろな方面からその発症機序の解明が進むことが期待される。

結 語

(1) 両側メニエール病の症例21例について HLA 抗原を検索した。今回の検討においては Bw56 の頻度が対照群に比べて高かった ($p=0.010$) が, 調べた抗原数について補正を行なうと, 厳密な意味では統計学的に有意なものとはいえなかった。

(2) 現在のところ明らかな病因が知られていない疾患であるメニエール病において, HLA の検索を行なう意義について述べた。

尚, 本研究は厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の研究費援助により行われたものである。

文 献

- 1) 笹月健彦: ヒトの主要組織適合抗原系. 多田富雄, 笹月健彦編. 岩波講座免疫科学 6 免疫の遺伝. 309-396頁, 1984
- 2) Matsuki K, Honda Y, Juji T: Diagnostic criteria for narcolepsy and HLA-DR2 frequencies. *Tissue Antigens* 30: 155-160, 1987
- 3) 洲崎春海, 工藤翔二, 杉山幸比古, 前田平生: 副鼻腔気管支症候群における HLA 抗原の検討. *日気食会報* 34: 270-277, 1983
- 4) Mitsui H, Juji T, Sonozaki H: Juvenile ankylosing spondylitis, its clinical features and HLA-B27. *Arch Orthop Unfallchir* 87: 31-37, 1977
- 5) Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D, Festenstein H: HLA antigens in the pathogenesis of Menière's disease. *J Laryngol Otol* 100: 21-24, 1986
- 6) Bumm P, Schlimok G: Lymphozytensubpopulationen-und HLA-DR-Bestimmungen bei Erkrankungen des Innenohres und Bellschen Paresen. *HNO* 34: 525-527, 1986
- 7) 十字猛夫: 第8回日本 HLA ワークショップ. 移植 18: 150~203, 1983

Abstract

HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ typing was done in 21 patients (12 males and 9 females) with bilateral Meniere's disease. Their ages ranged from 39 to 74 years (average, 54.3 years). None of them had a family history of Meniere's disease.

HLA-Bw56 antigen was found in 14% (3/21) of the patients. The frequency of the HLA-Bw56 antigen was higher than in healthy control (1/120, $p=0.010$), but the difference was not significant after corrections were done for the number of antigens tested.

Key words: HLA, Meniere's disease, Bilateral Meniere's disease

(原稿到着: 昭和63年7月25日
別刷請求先: 工藤裕弘
〒113 東京都文京区本郷7丁目3-1
東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室)