HLA (histocompatibility antigens) system からの検討

東京医科歯科大学医学部第三内科 (主任 前沢秀憲教授, 指導 沼野藤夫助教授)

磯久 一郎

CONSTITUTIONAL FACTOR OF TAKAYASU DISEASE
—FROM THE STUDY OF HLA SYSTEM—

Ichiro ISOHISA, MD

The Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University

概要 高安病の成因に関し, その体質的素因を検討するため本疾患患者のHLAについて検索をおこなった. **population study**: 家族内発症例の発端者6名を含む75名の高安病患者につきHLA-A, B, D typingを検索し健康日本人128名のA, B typingおよび214名のD typingと比較した. その結果高安病患者群ではHLA-Bw52 (cP (corected P) $< 2.8 \times 10^{-4}$, RR (relative risk) = 5.5) およびHLA-Dw12 ($cP < 0.039$, $RR = 2.5$) が有意に増加しておりHLA haplotypeとしてはHLA A9-Bw52-Dw12が高安病と相関していた. またHLA-Bw52のホモ接合体の数は高安病患者75名中6名であり, これは高安病患者75名のHLA phenotypeより求めたHLA-Bw52の遺伝子頻度を用い計算した値(5名)と比し有意差はなかつた. さらに患者におけるHLA-Bw52とHLA-Dw12との相関度を比較してみるとHLA-Bw52の方が高安病とより強い相関を示した. **family study**: 高安病家族内発症6家系の家族全員のHLA haplotypeを検索した. この検索からHLA A9-Bw52-Dw12が, その家系に現われていれば患者は必ず共通してそのhaplotypeを有することが確認された. また家族内発症10家系のうち4家系で患者両親はいとこ結婚であり, これは日本人平均のいとこ婚率(6.9%)に比し有意に($P < 10^{-4}$)高い結果を示した. 以上の結果から, I) 高安病に罹患しやすい体質的素因が存在し, II) haplotype HLA Bw52-Dw12と有意の相関を示すが, III) HLA-Dw12よりHLA-Bw52と強い相関があり, IV) 優性遺伝していることが示唆された. V) さらに高安病易発症体質を持つ人の血族結婚は, 遺伝学的に好ましくないと考えられる.

緒 言

高安病は主としてアジア地域にみられ, しかもその大部分の患者は若年発症女性という疫学的特徴をもつ幹動脈炎であるが, その成因は未だ不明である¹⁾. 本疾患は一般に自己免疫疾患の一つと

考えられているが¹⁾²⁾, 患者の発生に人種差の存在する事実³⁾や動脈病変も人種により差がある事実から本症の発症に体質的要因の関与する可能性が次第に注目されるようになった. 沼野, 磯久らは1977年一卵性双生児姉妹の高安病患者を経験した⁴⁾. このことから本症における体質的素因の存在を考え, 高安病患者につきHLA検索を行なった. その結果, 高安病患者ではHLA-B5の出現率が有意に高く⁵⁾, haplotype HLA A9-B5が本疾患

[昭和55年12月24日受稿]

本論要旨は, 昭和52年血管病変国内ワークショップ, 昭和53年および昭和55年脈管学会総会, 昭和54年循環器学会総会にて発表した.

と有意に相関していることを明らかにした⁶⁾。今回HLA-B5抗原をそのsublocusであるHLA-Bw51, HLA-Bw52に分類しうることになった⁷⁾ので、HLA-Bw51, HLA-Bw52を含むHLA-A, B typingを検索し、同時にHLA-D typingについても検討した。その結果高安病に体質的素因の存在を確認すると共に、その遺伝形式、血族結婚の影響などにつき検討したので報告する。

対象および方法

当第三内科外来に通院中の高安病患者および家族内発症6家系の家族全員計110名(内患者80名, 女75名, 男5名)を対象とした。対象より血液20mlをヘパリン加シリンジにて採血, Ficoll-Conray法により, リンパ球を分離し, 凍結保存し測定時室温にもどして使用した。

I) HLA-A, B typing: Terasakiらのmicro-lymphocytotoxicity testにより検索した。使用抗血清は, 第7回HLA International work shopで認められたHLA-Bw51, HLA-Bw52を含む29種(HLA-A1, A2, A3, A9, A10, A11, Aw19, A28, A29, HLA-B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, B22-1, B22-2, Bw54, B27, Bw35, B37, Bw40, Bw51, Bw52)である。高安病患者群の各HLA抗原の出現頻度をもとめ健康日本人128名の出現頻度と比較, 統計的処理⁸⁾をおこなった。

II) HLA-D typing: MLC反応にて検索した。すなわちHLA-Dw2, HLA-Dw3, HLA-Dw12およびHLA-DYTの4種類のマイトマイシン処理HLA-Dホモ接合体リンパ球と患者リンパ球をそれぞれ20%ヒト血清加RPMI-1640中で 5×10^5 /mlの細胞濃度にし, 0.1mlずつ等量混合, 5%CO₂ 37°C飽和水蒸気圧のもとで7日間混合培養を行なった。培養終了16時間前に³H thymidineを加え, 培養終了後細胞内への³H thymidineの取込みを測定した。対照として健康日本人(214名)のHLA-D抗原出現頻度を用い比較検討を加えた。MLC反応でのcut off pointはRR=40%を用いた。

III) HLA-Bw52とHLA-Dw12の相関度の比較:

高安病群で高率に出現するHLA-Bw52, HLA-Dw12およびHLA-A9について高安病群と健康日本人群の成績から連鎖不平衡に差があるか調べた。またHLA-Bw52とHLA-Dw12の高安病に対する相関につき, 比較検討を行なった。

IV) 優性遺伝の可能性について: 高安病群で, HLA-Bw52がホモ接合体として出現する頻度の実測値と期待値を比較することにより, HLA-Bw52と相関すると思われる高安病の体質的素因がどのような遺伝形式をとるかにつき検討した。

V) 血族結婚: 高安病患者の両親の血族結婚につき調べた。高安病単独発症69例と家族内発症8例については, 直接患者および家族に問い合わせた。残りの家族内発症2例については, 文献または主治医から情報を得た。その血族婚率(いとこ婚)を高安病患者の両親とほぼ同年代の血族婚率⁹⁾(いとこ婚)と比較検討した。

結 果

Population study: Table 1は75名の高安病患者(家族内発症例では発端者のみ, 発端者死亡の場合は同胞生存患者を含む女71名, 男4名)につきHLA-A, B, D phenotypeを表にしたものである。この表から, 高安病群ではHLA-A9, Bw52, Dw12の各抗原を同時に持つ者が多いことがわかった(75名中25名, 33%)。HLA-Bw52を有する患者のうち76%(33名中25名)がHLA-Dw12を有し, 逆にHLA-Dw12を有するものは83%(30名中25名)がHLA-Bw52を有していた。Table 2はこれらの抗原の頻度を健康日本人のそれと比較したものである。HLA-A locusでは有意差を示したものはなかったが, HLA-B locusではB5の出現頻度は高安病群で56%(対照群32%, $\chi^2=11.24$, $cp < 0.03$, $RR=2.7$)と有意に高く, そのsublocusの検索ではBw52が44.0%(対照群12.5%, $\chi^2=25.60$, $cP < 2.8 \times 10^{-4}$, $RR=5.5$)でB5よりさらに高い出現頻度を示していた。Bw51は両群間に有意の差はなかった。HLA-D locusについてはDw12が高安病群で40.0%(対照群21%, $\chi^2=10.40$, $cP < 3.9 \times 10^{-2}$, $RR=2.5$)と有意に高い出現率

Table 1. HLA phenotypes in Takayasu disease.

Patient No.	Name	Sex	A Locus	B Locus	D Locus
1	A. S.	f	9	52	Dw12 — —
2	K. F.	f	9	52	Dw12 — NT —
3	Y. R.	f	2	52	Dw12 — — —
4	M. Y.	f	9	52	Dw12 DYT — —
5	I. S.	f	9	52	Dw12 NT NT NT
6	K. F.	f	2	52	Dw12 — NT NT
7	F. K.	f	28	52	Dw12 — NT NT
8	S. T.	f	9	52	Dw12 NT — —
9	S. M.	f	9	52	Dw12 — NT NT
10	Y. K.	f	9	52	Dw12 — NT NT
11	M. M.	f	2	52	Dw12 (DYT) — Dw3
12	O. H.	f	9	52	Dw12 — — —
13	I. T.	f	2	52	Dw12 — NT NT
14	Y. K.	f	2	52	Dw12 — — —
15	O. R.	f	2	52	Dw12 — — —
16	T. M.	f	9	52	Dw12 — NT —
17	H. M.	f	9	52	Dw12 — NT —
18	H. H.	f	9	52	Dw12 — Dw2 Dw3
19	Y. F.	f	11	52	Dw12 — — —
20	K. Y.	f	2	51	Dw12 NT — —
21	K. T.	f	9	51	Dw12 — NT NT
22	Y. K.	f	2	51	Dw12 — NT NT
23	M. M.	f	9	51	Dw12 — NT NT
24	T. K.	f	9	51	Dw12 — NT NT
25	T. T.	m	9	52	Dw12 — NT —
26	H. C.	f	9	52	Dw12 — NT —
27	H. A.	f	9	52	Dw12 — — —
28	S. J.	f	9	52	Dw12 — Dw2 —
29	N. F.	f	2	52	Dw12 — NT —
30	H. K.	f	9	52	Dw12 — — —
31	O. M.	f	9	52	Dw12 — — —
32	S. W.	f	2	52	Dw12 — NT NT
33	N. Y.	f	2	52	Dw12 — NT NT
34	K. H.	f	9	52	Dw12 — NT —
35	E. H.	f	9	52	Dw12 — Dw2 —
36	K. T.	f	10	52	Dw12 — — —
37	M. K.	f	2	51	Dw12 (DYT) — —
38	K. H.	f	28	51	Dw12 NT NT NT
39	A. K.	f	2	51	Dw12 — NT NT
40	W. W.	f	9	7	Dw12 — NT NT
41	K. K.	f	2	7	Dw12 — NT —
42	O. M.	f	2	16	Dw12 (DYT) — —
43	N. Y.	f	2	9	Dw12 — NT NT
44	I. I.	f	9	51	Dw12 — NT —
45	M. M.	f	2	9	Dw12 — NT NT
46	K. K.	f	2	9	Dw12 — NT NT
47	M. K.	f	9	11	Dw12 — NT NT
48	S. F.	f	9	11	Dw12 — DYT —
49	H. T.	f	9	11	Dw12 — NT NT
50	N. F.	f	9	19	Dw12 — NT NT
51	F. K.	f	9	19	Dw12 — — —
52	M. M.	f	11	19	Dw12 — NT —
53	W. E.	f	10	19	Dw12 — NT —
54	Y. R.	f	10	11	Dw12 (DYT) — —
55	T. I.	f	2	11	Dw12 — NT NT
56	S. M.	f	2	11	Dw12 — NT NT
57	H. T.	f	2	10	Dw12 — NT NT
58	D. H.	f	2	10	Dw12 — — —
59	F. S.	f	2	10	Dw12 — DYT —
60	M. Y.	f	2	10	Dw12 — NT —
61	N. C.	f	2	10	Dw12 — NT NT
62	I. K.	f	2	19	Dw12 — DYT —
63	S. K.	f	2	19	Dw12 — — —
64	Y. T.	f	2	19	Dw12 — NT —
65	Y. S.	f	2	19	Dw12 — DYT NT
66	T. K.	f	2	19	Dw12 — DYT (Dw3)
67	K. I.	f	2	15	Dw12 — — —
68	F. F.	f	2	16	Dw12 — NT NT
69	S. M.	f	2	16	Dw12 — NT NT
70	Y. H.	f	2	12	Dw12 — NT NT
71	S. S.	f	2	12	Dw12 — DYT NT
72	S. Y.	f	2	12	Dw12 — NT NT
73	N. O.	m	2	9	Dw12 — NT NT
74	A. T.	m	9	7	Dw12 — — —
75	M. Y.	m	2	40	Dw12 — — —

f : female m : male () : obscure
NT : not tested

を示していた。HLA-Dw3は健康日本人では存在しないが、高安病群では6.5% (46名中3名) に存在していた。

Table 3は、高安病患者のHLA-A9, Bw52, Dw

Table 2. Association between HLA-A,B,D antigens and Takayasu disease.

	Patients N=75	Healthy Japanese N=128	χ^2	cP	R. R.
HLA-A 1	1 (1.3%)	3 (2.3%)	0.25		
A 2	38 (50.7%)	49 (38.3%)	2.96		
A 28	2 (2.7%)	3 (2.3%)	0.02		
A 9	46 (61.3%)	83 (64.8%)	0.25		
A 10	12 (16.0%)	15 (11.7%)	0.75		
A 11	9 (12.0%)	21 (16.4%)	0.73		
A w19	22 (29.3%)	25 (19.5%)	2.55		
HLA-B 5	42 (56.0%)	41 (32.0%)	11.24	cP<0.03	2.70
B w51	9 (12.0%)	25 (19.5%)	1.92		
B w52	33 (44.0%)	16 (12.5%)	25.60	cP<2.8×10 ⁻⁴	5.50
B 7	4 (5.3%)	21 (16.4%)	5.37	cP<0.62	0.29
B 12	16 (21.3%)	16 (12.5%)	2.78		
B 15	12 (16.0%)	15 (11.7%)	0.75		
B w16	12 (16.0%)	8 (6.3%)	5.06	cP<0.78	0.48
B w54	10 (13.3%)	13 (10.2%)	0.48		
B 40	22 (29.3%)	46 (35.9%)	0.93		
B 13	3 (4.0%)	3 (2.3%)	0.45		
B 35	2 (2.7%)	16 (12.4%)	5.66	cP<0.62	0.19
B w17	1 (1.3%)	1 (0.8%)	0.15		
HLA-Dw12	30/75 (40.0%)	45/214 (21.0%)	10.40	cP<0.039	2.50
DYT	6/58 (10.3%)	30/205 (14.6%)	0.70		
Dw 2	3/35 (8.6%)	5/65 (7.6%)	0.02		
Dw 3	3/46 (6.5%)	0/48 (0%)	1.14		∞

cP : corrected-P R R : relative risk

Table 3. Linkage disequilibrium of HLA-A9-Bw52 and HLA-Bw52-Dw12 in Takayasu disease.

Haplotype	observed Hf	Δ	SE	Δ/SE
A9-Bw52	Patients 0.2459 ±0.0387	0.1478	0.0231	6.4
	Normal 0.0734 ±0.0139	0.0448	0.0090	5.0
Bw52-Dw12	Patients 0.1795 ±0.0351	0.1227	0.0206	6.0
	Normal 0.0558 ±0.0124	0.0480	0.0104	4.6

Hf : Haplotype frequency

SE : standard error

12につき連鎖不平衡を検討した結果である。Haplotype HLA A9-Bw52の観測値頻度 (observed Hf) は高安病群で0.2459±0.0387, $\Delta/SE=6.4$, 対照群ではそれぞれ0.0734±0.0139, $\Delta/SE=5.0$ であり, haplotype HLA Bw52-Dw12の観測値頻度も高安病群で0.1795±0.0351, $\Delta/SE=6.0$, 対照群ではそれぞれ0.0558±0.0124, $\Delta/SE=4.6$ と両群で高い連鎖不平衡を示し, 高安病群が対照群

Table 4. Frequency of homozygote for HLA-Bw52.

		Patients
Bw52	+	33
	-	42
Total		75
Gf		0.252

	Expected No.	Observed No. (Bw52, blank)
Patients	4.8	6

Expected No. = $Gf^2 \times \text{total}$
 Gf : Gene frequency

Table 5. Detection of the strongest association : Bw52 vs Dw12.

		No. of individuals		Total	R.R.	χ^2	P-value
Group		Dw12-pos.	Dw12-neg.				
HLA-Bw52	Takayasu disease	25 (76%)	8	33	1.41	0.36	N.S.
Pos.	Control	20 (70%)	9	29			
HLA-Bw52	Takayasu disease	5 (12%)	37	42	1.58	0.66	N.S.
Neg.	Control	12 (8%)	140	152			

		Bw52-pos.	Bw52-neg.	Total	R.R.	χ^2	P-value
HLA-Dw12	Takayasu disease	25 (83%)	5	30	3.00	4.34	P<0.05
Pos.	Control	20 (63%)	12	32			
HLA-Dw12	Takayasu disease	8 (18%)	37	45	3.36	4.57	P<0.04
neg.	Control	9 (6%)	140	149			

NS : not significant

RR : relative risk

に比べより高い連鎖不平衡を示したが有意差を示すまでには至っていない。

Table 4 はHLA-Bw52が75名の 高安病患者集団でホモ接合体として出現する頻度 (HLA-B locusのphenotypeがBw52, blankをBw52 ホモ接合体と仮定) と高安病患者75名におけるHLA-Bw52の遺伝子頻度より算出した期待値と比較したものであるが, 期待値4.8名に対し, 観察値6名と有意の差は認められなかった。

さらに 高安病 に対するHLA-Bw52とDw12の相関度を比較検討したのがTable 5 である。高安病患者をHLA-Bw52を有する患者33名と有していない患者42名の2群に分け, 両群におけるHLA-Dw12の出現頻度を健康日本人181名のそれと比較してみると, HLA-Bw52を有している群のRRは1.41, HLA-Bw52を有さない群では1.58であり, 高安病

Table 6. Family incidence of Takayasu disease.

Case No.	Patients	Reporter	Area	Literature	Consanguinity
1*	twin sisters	NUMANO	CHIBA	Circulation 58: 173, 1978	(+)
2*	mother & daughter	FUKAYA	TOCHIGI	Shindan to Chiryo 45: 1900, 1970	(+)
3*	brother & sister	FUKAZAWA	GUMMA	Blood & Vessel 3: 669, 1972	none
4*	brother & sister	YAMAGUCHI YUASA	MIE	Clinical Surgery 22: 573, 1967	none
5*	mother & daughter	TOGAWA	IBARAKI	not published	(+)
6*	mother & daughter	TAGUCHI	SHIZUOKA	J.Jap.Soc.Int.Med 61: 67, 1972	none
7	two sisters	KOIDE	TOKYO	J.Jap.Coll.Angiol 13: 480, 1973	none
8	two sisters	GOTO	TOKYO	Jap.Circul.J. 26: 947, 1962	none
9	two sisters	KADOTA	HYOGO	Jap.Circul.J. 40: 151, 1976	(+)
10	aunt & niece	SATO	TOKYO	not published	none

* HLA typing was studied

群と健康日本人との間には有意差はなかつた。一方, HLA-Bw12を有する患者30名と有していない患者45名の2群に分け, 同様にHLA-Bw52の出現頻度を調べてみるとHLA-Dw12を有する群のRR=3.00, HLA-Dw12を有しない群のRR=3.36で, 両群の間に有意の差が認められた。

Family study: Table 6 は本邦で現在までに報告された家族内発症10家系を示す。このうち6家系 (Case 1~6) につきHLA typingを検索した。Fig. 1 はその6家族全員のHLA haplotypeを表わしたものである。Case 1 は著者らが既に報告した一卵性双生児症例である。両親はいとこ結婚で, 兄, 長女, 患者姉妹はすべてHLA A9-Bw52-Dw12 identicalであつた。Case 2は母娘例で, 高安病患者は同様にHLA A9-Bw52-Dw12を共有していた。父も同様にHLA A9-Bw52を有していたがHLA-Dw12は有していなかつた。なおこの症例も両親 (母は高安病患者) はいとこ結婚であつた。Case 3は兄妹例である。妹は死亡していたためHLA検索が不能であるが, ここでも兄はHLA A9-Bw52-Dw12を有していた。Case 4 は姉弟例である。患者では共通してHLA A9-Bw52が認められたがHLA-Dw12は有していなかつた。この兄弟4人 (Fig 1 の30, 32, 33, 35)ともHLA A9-Bw52をもち, さらにもう一つのhaplotypeとしてHLA A10-Bw16を共有していた。両親はいとこ結婚である。Case 5 は母娘例であるが, この例では母

Fig 1. HLA complex in multiplex families with Takayasu disease.

Table 7. Frequency of consanguineous marriage in Takayasu disease.

	No. of 1st Cousin marriage (percent)	χ^2	P-value
Normal Japanese N=670	46 (6.9%)		
Total Cases N=79	5 (6.3%)	0.33	P<0.62
Sporadic Case N=69	1 (1.4%)	3.08	P<0.1
Multiplex Families N=10	4 (40%)	15.88	P<10 ⁻⁴

のみがHLA-Dw12を有し、娘はHLA-Bw12を有せず、患者間でHLA A19-Bw40を共有していた。この例も両親はいとこ結婚であつた。Case 6は母娘例であるが患者は共通してHLA A9-Bw51を有したが、HLA-Bw52, Dw12は有していなかつた。

以上のfamily studyより患者両親に血族結婚の多いことが注目された。そこで本邦で現在までに報告された家族内発症10家系について血族結婚の有無を調べたところ、Case 1, 2, 5, 9の4家系(40%)に患者両親のいとこ結婚が認められた(Table 6, Fig 1)。次に家族内発症10家系を含む高安病患者79名につき両親の血族結婚の有無を調べたのがTable 7である。日本人集団のいとこ婚率は今泉ら⁹⁾によると、高安病患者群の両親の結婚年次(～1947年)では6.9%(N=670)である。一方著者が調べた79名でみると5家族(6.3%)に両親のいとこ結婚を認めたが、対照群に比して有意の差はなかつた(P<0.62)。しかるに単発例と家族内発症例に分けると家族内発症例では、いとこ結婚は10家系中4家系(40%, P<10⁻⁴)で対照群に比し有意に高い頻度を示した。

考 案

1908年高安により高安病が報告されて以来すでに70余年が経過しているが、本症の成因は未だ十分に解明されておらず、現在でも難病の一つにあげられている。本症の成因に関し結核説、梅毒説、動脈硬化説、膠原病説といろいろ云われているが、1962年Judge²⁾は γ -globulinの上昇、血沈亢進などの臨床所見より自己免疫説を唱えた。その後上田¹⁾も種々の臨床病態に加え、血中に抗大動

脈抗体価が上昇していることを指摘し、本症発症における自己免疫機序の重要性を強調した。池田¹⁰⁾も高安病患者のタンニン酸処理赤血球に抗グロブリン反応が陽性に出る事実を指摘、斎藤¹¹⁾は抗原抗体反応を用いて家兎大動脈に高安病と同様な病変を作製することに成功したと報告している。しかし一方本疾患が若年女性に多発することや大動脈および基幹動脈を中心に発生し、しかもskipped lesionの形をとること、人種により発生率が異なる特徴を示すことから自己免疫機序に疑問をもつものも少なくない。脇坂やHirsch¹²⁾は本症患者の大動脈抗体を検索して陰性の結果を報告している。Strachan¹³⁾も本症患者では甲状腺抗体、抗核抗体、沈降反応などすべて陰性であつたと報告している。沼野¹⁴⁾も本症患者のcirculating immune complexは健康人との間に有意差はなく、臨床病態とも相関は得られなかつたと報告している。これらの相反する成績が多く認められる事実は本症の成因が自己免疫機序のみでない可能性を示唆していると考えられる。

1977年沼野、磯久は一卵性双生児姉妹の高安病例を経験した⁴⁾ことから、本症発症の背景に体質的素因のある可能性を想定し、本症患者のHLA抗原の検索を行なつた。その結果、HLA抗原としてはB5⁵⁾が、HLA haplotypeとしてはA9-B5の出現頻度⁶⁾が有意に高いことを確認した。今回さらにB5のsublocusであるBw51, Bw52を含め行なつたHLA抗原検索では、HLA-Bw52およびB5と高安病との相関が認められBw52の方がB5よりも強い相関を示し、Bw51との相関はなかつた¹⁵⁾。このことから従来の報告で高安病とHLA-B5の相関については議論があつた¹⁶⁾が、HLA-B5と本疾患との相関は、そのsublocusであるBw52との相関を反映していることが確認された。その後安田ら¹⁷⁾、内藤ら¹⁸⁾により同様の成績が裏付けられている。Family studyでもTable 3のごとく、高安病とhaplotype HLA A9-Bw52-Dw12との強い相関が確認された(Fig 1)。これらの事実から本症の発症機序に体質的素因が関与していることが考えら

れる。HLA-A9, Bw52, Dw12は日本人に高頻度に出現し、HLA A9-Bw52-Dw12というhaplotypeをつくり互いに強い連鎖不平衡にあり、さらにこのhaplotypeはcaucasianにはみられず日本人に多い特有のhaplotypeであることが知られている¹⁹⁾。以上より日本人に本症患者が多いという人種的地域的差異がよく説明されよう。

本症にHLA A9-Bw52-Dw12と連鎖不平衡にある体質的素因(疾患感受性遺伝子)を想定した場合、高安病群のHLA-Bw52の遺伝子頻度より算出したBw52ホモ接合体の期待値(4.8)と、観察値(6)に有意の差は認められなかつたことから、HLA A9-Bw52-Dw12と相関する高安病の体質的素因は優性遺伝することが考えられる(Table 4)。従つて、その素因を有している両親から生まれる子供は本疾患にかかる可能性が強いことが考えられる。そこで家族内発症例を検討してみると、両親の血族結婚が有意に多いことがわかつた(Table 7)。事実Fig 1で示したごとく、両親が血族結婚をしている高安病家族内発症4例のうち3例(Case 1, 2, 4)で高安病患者が共通してHLA A9-Bw52-(Dw12)をもち、またCase 1, 4では同胞全員(Case 1の3, 4, 5, 6, 7, Case 4の30, 32, 33, 35)がその素因を受け継いでいる。家族内発症10例の子供の世代でみるとHLA typingできた22名(Fig 1の3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 46, 47)中14名(Fig 1の3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 16, 18, 21, 30, 32, 33, 35)と多数(64%)の子供がHLA A9-Bw52-(Dw12)を持つていることがわかる。これらのことから素因を持つた者の血族結婚(いとこ結婚)は、高安病発症の可能性を高くし遺伝学的に好ましくないといえる。

HLA A9-Bw52-Dw12と連鎖不平衡にある体質的素因の仮説からすると、免疫異常に関与する免疫応答遺伝子(Ir gene)と体質的素因の同定に関心がもたれる。なぜなら本症の成因として自己免疫機序の重要性が討論されており、これに関す

る重要な情報を提供しうると考えられるからである。免疫応答遺伝子はHLA-D, DR座に存在すると推定されており、著者の検索で高安病患者にHLA-Dw12の有意に高い出現率はこの可能性を示唆しているともいえよう。またHLA-D typingに用いたHLA-Dw3は一般にcaucasianで自己免疫疾患と相関することが知られており、日本人集団では存在しないが、笹月らはSjögren病、川崎病、若年性糖尿病において日本人集団でもHLA-Dw3が必ず数%陽性にでることを報告しており、今回の我々の検索でも高安病患者にHLA-Dw3を6.5%に認めている。このことから高安病はこれらの疾患と共通のHLA-Dw3と関係する発症機序があるのかもしれない。さらに安田ら¹⁷⁾は高安病患者では、ほぼ100%にHLA-DRw2が存在し、HLA-Bw52, Dw12はDRw2による二次的な相関であると報告している。しかし著者の検索では本症とBw52, Dw12との相関度を比較した場合、一般の膠原病と異なり、D抗原であるDw12よりもB抗原であるBw52により強い相関がみられることや、まだ検索中ではあるが、DRw2を有さない症例も経験している²⁰⁾ことなどから、体質的要因を免疫応答遺伝子とするにはまだ多くの疑問が残る。さらにTable 3に示す如く高安病群と相関するhaplotype HLA A9-Bw52-Dw12は、日本人に多くみられるhaplotype HLA A9-BW52-Dw12が高安病群で単に増加しているだけでなく、HLA-A9, Bw52, Dw12の三つのHLA抗原の相互の連鎖不平衡が、より強いことからhaplotype HLA A9-Bw52-Dw12自身が高安病の発症に何らかの作用を有している可能性も否定できない。これらの点は今後さらにDR座の検索を通して追求する必要があると考えている。

本検索を通じてもう一つ指摘しておかなければならない問題がある。本論文の検索を通じ、高安病患者で統計的にはHLA Bw52-Dw12の有意に高い出現頻度をたしかめ得たが、それでもなおBw52, Dw12のいずれをも有さない患者が75名中37名(49%)も存在している事実である。一方Family studyにおいて、haplotype HLA A9-Bw52-

(Dw12)を高安病患者は共通に有しているが、同時にその患者の家族中に全く同じHLA haplotype (HLA identical) を持つていても発症しない兄弟姉妹が多数存在していたり (Fig 1: Case 1 の3, 4, Case 3 の15, 16, 21, Case 4 の30, 33), Bw52, Dw12のいずれも有さずに発病したCase (Case 6) も確認されている。このことからいくつかの可能性が考えられる。一つの可能性として、同一家系内では同様の環境因子の影響を受けることがあげられる。同じ家系内で同一のHLA抗原を有しながら発症していないものでは、環境の影響を受けなかつたか、または既に感受性の強い時期を過ぎてから環境因子が加わつたとも考えられる。さらに一つの可能性として、家族内発症例でのみ血族結婚が多いことからHLAとは無関係な他の遺伝子座にある体質的素因の関与も充分考えられる。目下HLA Bw52-Dw12が高安病の臨床病態にいかなる影響を与えているか検索中である。今後、体質的素因という概念の下に想定される単一または複数の素因をも解析することが必要である。

結 論

高安病患者の体質的素因を検討するため、population studyおよびfamily studyによりHLA-A, B, D抗原および血族結婚につき検索した。

1) 高安病患者では、HLA-Bw52 ($cP < 2.8 \times 10^{-4}$, $R R = 5.5$) とHLA-Dw12 ($cP < 3.9 \times 10^{-2}$, $R R = 2.5$) が本疾患と強い相関を示し、高安病と相関するhaplotypeはHLA A9-Bw52-Dw12 ($4/SE$ for Hf A9-Bw52=6.4, $4/SE$ for Hf Bw52-Dw12=6.0) であった。

2) 高安病患者 (75名) より計算したHLA-Bw52 ホモ接合体の数 (4.8名) と実測値 (6名) との間に有意差はなかつた。このことからHLAと相関する高安病の体質的素因は、優性遺伝することが考えられた。

3) 高安病患者46名中3名 (6.5%) にHLA-Dw3の存在が認められた。

4) 高安病家族内発症例 (6例) において、HLA

A9-Bw52-(Dw12) が出現している家系では高安病患者は同haplotypeを必ず有していた。

5) 高安病家族内発症10例中4家族 (40%) の両親はいとこ結婚であり、これは同年代のいとこ結婚率 (6.9%) に比して有意の高値を示した。このことから素因を有する者の血族結婚は遺伝学的に好ましくないと考えられた。

6) 高安病患者75名中、HLA-Bw52もDw12も有さない患者が37名 (49%) 認められ、また家族内発症例で患者と同じく高安病素因と相関するHLA haplotype (HLA identical) を有しながら発症していない同胞が多数に存在した。すなわち環境因子またはHLAと無関係な本症発症素因の関与する可能性が示唆された。

謝辞 御指導を賜った東京医科歯科大学難治疾患研究所人類遺伝学教室、笹月健彦教授、御教示御協力下さった東大病院輸血部 十字猛夫先生、東京医科歯科大学難治疾患研究所人類遺伝学教室 太田伸生先生に感謝いたします。家族内発症例の検索には静岡労災病院内科田口精彦先生、栃木県下都賀病院内科 深谷汎先生、茨城県立中央病院内科 戸川潔先生、三重大学放射線科山口信夫先生の御協力を受けた。

文 献

- 1) 上田英雄：大動脈炎症候群、一発症機転について。日本臨床 26: 212, 1968.
- 2) Judge RD, et al: Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. Amer J of Medicine 32: 379, 1962.
- 3) Deutsch V, et al: Takayasu's arteritis, An angiographic study with remarks on ethnic distribution in Israel. Amer J of Roentgenology 122: 13, 1974.
- 4) 磯久一郎、他：一卵性双生児姉妹に発症した高安病。日内会誌 66: 91, 1977.
- 5) 沼野藤夫、他：高安病にかんする研究 第IX報高安病患者のHLA抗原について。日内会誌 69: 16, 1978.
- 6) 磯久一郎、沼野藤夫：HLA抗原と高安病。循環器科 4: 320, 1978.
- 7) Heather MD: HLA-A, B and C serology and antigen reports. Bodmer WF, et al, ed. Histocompatibility testing 1977, Munksgaard, Copenhagen, 1978, p 168.
- 8) 笹月健彦：ヒトの免疫遺伝学 (1). 遺伝 31:

- 75, 1977.
- 9) 今泉洋子：わが国における近親婚の状況. *Sexual Medicine* 3: 20, 1976.
- 10) Ikeda M: Immunologic studies on Takayasu's arteritis. *Jap Circ J* 30: 87, 1966.
- 11) 斎藤嘉美：大動脈炎症候群の成因にかんする免疫学的研究. *日内会誌* 57: 415, 1968.
- 12) Hirsch MS, et al: Takayasu's arteritis, Report of five cases with immunologic studies. *Bull of Johns Hopkins Hosp* 115: 29, 1964.
- 13) Strachan RW, et al: Locomotor manifestations and serum studies in Takayasu's arteriopathy. *Amer J of Med* 40: 560, 1966.
- 14) Numano F, et al: Circulating immune complexes in Takayasu disease. *Jap Circ J* 44: 777, 1980.
- 15) Isohisa I, et al: HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens* 12: 246, 1978.
- 16) 横田 旻, 他：大動脈炎症候群における HLA 抗原. *内科* 20: 426, 1977.
- 17) 安田慶秀, 他：大動脈炎症候群とバージャー病の HLA 抗原. *医学のあゆみ* 12: 334, 1980.
- 18) 内藤説也：シンポジウム, 主要組織適合抗原系 (HLA) と疾病, (4) 心臓弁膜症と大動脈炎症候群. *日内会誌* 68: 17, 1979.
- 19) 脇坂明美, 他：日本人 HLA 抗原の頻度分布. *日本臨床* 36: 61, 1978.
- 20) 磯久一郎, 他：高安病と HLA haplotype, HLA A9-Bw52-DHO-DRw2-MT1. *脈管学* 20: 664, 1980.