

先天性風疹症候群の成因に関する免疫遺伝学的研究

木村 三生夫 (東海大小児科)
加藤 俊一 (")
村中 清一郎 (")
辻 公美 (東海大移植免疫センター)
植田 浩司 (九大医療短大)
小渡 有明 (沖縄県庁)

はじめに

近年、免疫応答系の解明が進み、体外からの抗原の侵入に対する宿主の免疫反応およびその遺伝子支配に関する知見が数多く報告されている。私たちも、風疹ウイルスに対する特異的ヒト免疫応答遺伝子(Ir gene)が第6染色体上のヒト主要組織適合抗原系(Human Major Histocompatibility Complex, HMC)と連鎖して存在し、抗体産生と深くかかわっていることを報告した¹⁾。このIr geneが自然感染の中で果たす役割の詳細はまだ判っていない。そこで自然感染の中の興味ある1つのモデルとして先天性風疹症候群(Congenital Rubella Syndrome, CRS)を選び、その成因にIr geneがどのように関係し、さらに胎芽期に受けた損傷がその後の免疫応答系の成熟にどのような影響を与えるのかという問題について、HLA抗原を用いて検討することが今回の研究目的である。

対象と方法

1. 対象

沖縄に住むCRS患児114例を対象とし、さらにその母親94名の協力を得て、合計208名のHLAタイピングを行なった。

2. HLAタイピング

リンパ球細胞毒試験(lymphocyte micro-cytotoxicity test, NIH法²⁾)に従って、HLA-AおよびBの27抗原を同定した。用いた抗血清は東海大学移植免疫センターにて分離精製した約100種とヘキスト社より購入した5種である。

結 果

1. CRS患児群、母親群および正常対照群におけるHLA抗原頻度は表1に示したとおりである。表中、正常対照群については、今回の同一血清では31名をタイピングしただけなので、他家の報告(加藤ら³⁾)と一緒に示した。そのような事情のため、最終的な統計学的検討は次回に行なうことになるが、全体的な傾向としては、CRS患児群のいずれも正常コントロール群との間に著明な差を示す抗原はなさそうである。しかしながら、B locusでB5の頻度がやや少なく、B15の頻度が母親群でやや高い点と、他家の報告で全く出現していないBw35が高頻度で認められることなどについては今後の検討が必要である。

2. 風疹HI抗体との関連については現在検討中で、今回の報告に間に合わなかったが、参考として、神奈川県的女子中学生を対象として風疹ワクチン接種時の抗体産生とHLA抗原との関係を表2に示した。表からも判るように、高いHI抗体価を示すhigh responderはHLA-B15と、低いHI抗体価を示すlow responderはHLA-B5とそれぞれ相関している。自然感染の中でも同様の相関が認められるか否かについては、追って報告の予定である。

考 案

CRSにおけるHLA抗原の報告は、他にHoneymanら^{4,5)}の報告がある。彼らは87例のCRS患者のHLAタイピングを行ない、患者群でHLA-A1, B8の抗原頻度が高いことより、CRSの成因の1つとしてIr geneが重要な役割を果たしていると考え、さらにこのA1, B8とい

う抗原が白人に多く日本人には全く認められないことから、CRSの発生は人種的な背景が強いと主張した。しかしながら、CRSそのものは日本にもあり、今回の沖縄の調査では患児の1例にB8を認めただけで、少なくとも日本人(沖縄に住む日本人)ではCRSとAI, B8との間には全く相関がないと言える。また、CRSの発生病理を考えた場合、Ir geneが関与してくるのはむしろ母体側であって、免疫応答をするに到っていない胎芽側のHLA抗原のみで論じても余り意味がないのではないかと考えられる。

さて、私たちの結果で興味ある点について述べると、推計学的な有意差にはなっていないが、CRS患児の母親群でHLA-B5が低頻度で、B15が高頻度であることがまずあげられる。神奈川の中学生のデータで、B5がlow responder, B15がhigh responderと相関していたことと合わせて考えると、ここには2つの可能性がある。まず、風疹ウィルスに対して高い抗体価を示すhigh responderはlow responderよりもややCRSを発生させる頻度が高いのかも知れない。この場合、Ir geneはCRS発生に際し主要な役割を果たしてはいることになる。すなわち、CRSはIr geneの影響を越えて発生するという可能性を意味する。第2の可能性は、HLA抗原との相関はimmune responsivenessというよりは、宿主内でのウィルス増殖能と結びついていることである。いずれの場合にしても、CRS患児および母親での風疹抗体価の推移状態との関係を検討する必要がある、これは次年度への課題として残されている。

以上、初年度のパイロットスタディの結果につき報告した。

文 献

- 1) Kato, S., Kimura, M., et al.: Possible Associations between HLA antigens and the immune responsiveness to attenuated rubella vaccine. *Tissue Antigens*, in press.
- 2) Ray, J.G. Jr., et al.: In *Manual of Tissue Typing Technique*. National Institute of Health. Maryland. pp20-22.
- 3) 加藤ら: 沖縄におけるHLA抗原, 第13回日本移植学会(千葉), 1977.
- 4) Honeyman, M.C., et al.: Ethnicity is a significant factor in the epidemiology of rubella and Hodgkin's disease. *Nature*, 251: 441-442, 1974.
- 5) Honeyman, M.C., et al.: HL-A antigens in congenital rubella and the role of antigens 1 and 8 in the epidemiology of natural rubella., *Tissue Antigens*, 5: 12-18, 1975.

表 1

HLA Antigen Frequencies in Patients with Congenital Rubella Syndrome, Their Mothers and Normal Controls in Okinawa.

| HLA Antigens | CRS (N=114) | Mothers (N=94) | Controls* (N=100) |
|----------------|----------------|-------------------|----------------------|
| Locus A | | | |
| HLA-A1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-A2 | 59.1 | 59.6 | 60.0 |
| HLA-A3 | 0.9 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-Aw24 | 56.5 | 55.3 | 55.0 |
| HLA-A26 | 26.1 | 30.9 | 27.0 |
| HLA-A11 | 13.9 | 12.8 | 13.0 |
| HLA-Aw19 | 12.2 | 9.6 | 10.0 |
| Locus B | | | |
| HLA-Bw51 | 15.7 | 12.8 | 29.0 |
| HLA-Bw52 | 1.7 | 3.2 | |
| HLA-B7 | 3.5 | 3.2 | 3.0 |
| HLA-B8 | 0.9 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B12 | 0.9 | 0.0 | 3.0 |
| HLA-B13 | 2.6 | 1.1 | 0.0 |
| HLA-B14 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B15 | 21.7 | 31.9 | 25.0 |
| HLA-Bw16 | 10.4 | 8.5 | 0.0 |
| HLA-B17 | 0.0 | 1.1 | 0.0 |
| HLA-Bw22 | 9.6 | 2.1 | 3.0 |
| HLA-Bw54 | 15.7 | 14.7 | 17.0 |
| HLA-Bw35 | 35.7 | 30.9 | N.T. |
| HLA-Bw37 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B40.1 | 18.3 | 19.1 | N.T. |
| HLA-B40.2 | 26.1 | 21.3 | N.T. |
| HLA-Bw48 | 4.3 | 4.3 | N.T. |
| HLA-B40(Total) | 48.7 | 44.7 | 62.0 |
| HLA-B27 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

* Kato, et al. 1977³⁾, N.T. not tested

表 2 Possible associations between HLA antigens and the immune responsiveness to attenuated rubella vaccine in 172 Japanese schoolgirls.

| HLA Antigens | No. of Recipients (N=172) | Convalescent- phase Geometric Mean HI titers | (I) Low Responders HI 32 (N=42) | | | (II) Intermediate Responders 64 HI 128 (N=102) | | | (III) High Responders HI 256 (N=28) | | |
|----------------|------------------------------|--|--|---------|---------|---|---------|---------|--|---------|---------|
| | | | n | p.f.(%) | p.f.(%) | n | p.f.(%) | p.f.(%) | n | p.f.(%) | p.f.(%) |
| Locus A | | | | | | | | | | | |
| HLA-A1 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-A2 | 81 | 47.1 | 76 | 50.0 | 47.1 | 47.1 | 42.9 | 42.9 | 42.9 | 42.9 | 42.9 |
| HLA-A3 | 1 | 0.6 | 128 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-Aw24 | 94 | 54.7 | 72 | 71.4 | 1) | 49.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| HLA-A26 | 32 | 18.6 | 87 | 11.9 | | 21.6 | 17.9 | 17.9 | 17.9 | 17.9 | 17.9 |
| HLA-A11 | 28 | 16.3 | 105 | 4.8 | 2) | 19.6 | 21.4 | 21.4 | 21.4 | 21.4 | 21.4 |
| HLA-Aw19 | 30 | 17.4 | 75 | 14.3 | | 18.6 | 17.9 | 17.9 | 17.9 | 17.9 | 17.9 |
| Locus B | | | | | | | | | | | |
| HLA-B5 | 61 | 35.5 | 65 | 57.1 | 3) | 28.4 | 28.6 | 28.6 | 28.6 | 28.6 | 28.6 |
| HLA-B7 | 14 | 8.1 | 74 | 7.1 | | 8.8 | 7.1 | 7.1 | 7.1 | 7.1 | 7.1 |
| HLA-B8 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B12 | 30 | 17.4 | 77 | 23.8 | | 12.7 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| HLA-B13 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B14 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B15 | 34 | 19.8 | 108 | 9.5 | 4) | 20.6 | 32.1 | 32.1 | 32.1 | 32.1 | 32.1 |
| HLA-Bw16 | 21 | 12.2 | 81 | 11.9 | | 11.8 | 14.3 | 14.3 | 14.3 | 14.3 | 14.3 |
| HLA-B17 | 2 | 1.2 | 128 | 0.0 | | 1.0 | 3.6 | 3.6 | 3.6 | 3.6 | 3.6 |
| HLA-B18 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-Bw21 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-Bw22 | 30 | 17.4 | 67 | 19.0 | | 17.6 | 14.3 | 14.3 | 14.3 | 14.3 | 14.3 |
| HLA-B27 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-Bw35 | 26 | 15.1 | 88 | 7.1 | | 19.6 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 |
| HLA-Bw37 | 0 | 0.0 | - | 0.0 | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| HLA-B40 | 50 | 29.1 | 85 | 21.4 | | 33.3 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| HLA-Bw54 | 23 | 13.4 | 70 | 11.9 | | 14.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 |

Comparisons between group I and III (Fisher's exact test)

1) P=0.059 2) P=0.040 3) P=0.017 4) P=0.020

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

はじめに

近年,免疫応答系の解明が進み,体外からの抗原の侵入に対する宿主の免疫反応およびその遺伝子支配に関する知見が数多く報告されている。私たちも,風疹ウイルスに対する特異的ヒト免疫応答遺伝子(Ir gene)が第6染色体上のヒト主要組織適合抗原系(Human Major Histocompatibility Complex, HMC)と連鎖して存在し,抗体産生と深くかかわっていることを報告した。この Ir gene が自然感染の中で果たす役割の詳細はまだ判っていない。そこで自然感染の中の興味ある1つのモデルとして先天性風疹症候群(Congenital Rubella Syndrome, CRS)を選び,その成因に Ir gene がどのように関係し,さらに胎芽期に受けた損傷がその後の免疫応答系の成熟にどのような影響を与えるのかという問題について,HLA抗原を用いて検討することが今回の研究目的である。