

HLA 抗原・免疫応答遺伝子と腎疾患

加藤 俊一

東海大学医学部小児科学教室

1 序言

HLA 抗原と各種疾患との相関あるいは連鎖に関する報告は、過去 15 年間に数多くなされてきた。しかしながら、両者の相関のメカニズムに関する研究は少なく、多くの臨床研究は表面的な統計処理に終始したと言わざるをえない。今回、腎炎の発症、重症度、治療に対する反応などに影響する遺伝的要因を探る一手段として HLA 抗原の研究を開始するにあたり、過去の研究を整理しなおし、効率の良い研究計画を立案したいと考える。

HLA 抗原系が疾患感受性と相関するメカニズムとして最も有力視されている説は、HLA 抗原系遺伝子と近接して存在する免疫応答を支配する遺伝子群によるものとする考え方である。これらの遺伝子群は「免疫応答遺伝子」、「免疫抑制遺伝子」と呼ばれ、外来の抗原に対し特異的であり、遺伝学的には抑制遺伝子の方が応答遺伝子より優性であることなどが知られている。

本報告では、これまでわれわれが明らかにしてきた HLA 抗原系および免疫応答関連遺伝子群と疾患感受性の相関について、風疹ウィルスをモデルとした研究により整理してみたい。

2 対象・方法

(a) HLA 抗原

国際的に標準化している microcytotoxicity test により、HLA-A, B, C, DR 抗原を同定した。用いた抗血清は時期により異なるが、いずれも国際もしくは国内 HLA ワークショップより提供されたものを使用した。

(6) 風疹ワクチンとワクチン被接種者

ワクチンは武田薬品 TO 336 を用いた。風疹に対する抗体を持たない 13～14 才の女性 182 名に対してワクチンを接種し、6 週後の血清抗体価 (HI) を測定した。

(c) 先天性風疹症候群 (CRS)

風疹ウィルスによる自然感染の中でも特殊な位置にある先天性風疹症候群の患児 115 例とその母親 93 名について HLA 抗原を検査した。同時に同じ地区 (沖縄) に住む健康正常人 110 名の HLA を検索し、対照とした。

3 成績

(a) ワクチン接種群

ワクチン被接種者を 6 週後の HI 抗体価により、高応答者、中間応答者、低応答者の 3 群に分け、それぞれの群における HLA 抗原の頻度を比較したところ、HLA-A11 と B15 DRw4 が高応答群で、HLA-A9 (Aw24), Bw52, DRHO が低応答群で増加していた。この相関は低応答群でより強く観察され、A 抗原よりも B 抗原、B 抗原よりも DR 抗原の方が強く相関していた。

表 1 風疹ワクチン接種後の免疫応答性と HLA 抗原の相関

HLA 抗原	低応答者 (HI ≤ 32)	高応答者 (HI ≥ 64)
Aw24	78.3 1)	43.6
A11	8.7	20.0
Bw52	47.8 2)	5.5
B15	8.7	34.5 3)
DRw2(HO)	30.4 4)	1.8
DRw4	17.4	41.8 5)

1) $P < 0.005$, 2) $P < 5 \times 10^{-5}$ 3) $P < 0.05$
4) $P < 6 \times 10^{-4}$, 5) $P < 0.05$

(6)先天性風疹症候群

CRS患者群, その母親群におけるHLA抗原の頻度を健康正常人群と比較すると、母親群においてHLA-B15の出現頻度が有意に高かった。

表2 先天性風疹症候群とHLA抗原

HLA抗原	健康正常人 N=110	CRS患者群 N=115	CRS母親群 N=93
HLA-B15	12.7 ¹⁾	21.1	30.1 ¹⁾
HLA-Bw22	10.0 ²⁾	9.6	2.2 ²⁾

1) $P < 0.002$, 2) $P < 0.05$

4 考察

今回のわれわれの結果をまとめると

(1)風疹ウィルスに対する免疫応答性とHLA抗原性の間に有意の相関が観察され、その相関は低応答群でより強く認められた。

(2)CRS患者では有意に増加しているHLA抗原はなかったが、その母親群でHLA-B15の頻度が有意に高かった。

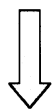
(3)HLA-B15は風疹ウィルスに対する高い抗体応答性とCRS発症の双方に相関した。このことは母親が妊娠中に風疹に初感染した場合高い抗体反応を示す場合には結果として胎児にCRSを発症する可能性が強いことを示唆しているとも考えられる。

以上の結果はいずれも断片的ではあるが、何らかの抗原刺激があった際に生体に不利益なほどに免疫応答が起った場合には、結果としてある種の自己免疫疾患に近い病態を呈しやすいことが考えられる。

腎疾患においても溶連菌感染に引続いて発病する病型が古くから知られているが、HLA抗原系と隣接するかその一部を構成すると考えられる免疫応答あるいは抑制遺伝子群が、腎炎の発症、重症度、経過などに強く影響しているものと予想される。今後、このような点について研究を進めて行きたいと考えている。

5 参考文献

- 1) Kato S., Kimura M., Takakura I., Sakakibara T., Inouye H., Tsuji K.: Possible association between HLA antigens and the immune responsiveness to attenuated rubella vaccine. *Tissue Antigens* 11;475-478, 1978.
- 2) Kato S., Muranaka S., Kimura M., Takakura I., Tsuji K.: IILA-DR antigens and the rubella-specific immune response in man. *Tissue Antigens* 19; 140-145, 1982.
- 3) Kato S., Kimura M., Takakura I., Tsuji K., Ueda K.: HLA-linked genetic control in natural rubella infection. *Tissue Antigens* 15; 86-89, 1980.



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



1 序言

HLA 抗原と各種疾患との相関あるいは連鎖に関する報告は、過去 15 年間に数多くなされてきた。しかしながら、両者の相関のメカニズムに関する研究は少なく、多くの臨床研究は表面的な統計処理に終始したと言わざるをえない。今回腎炎の発症、重症度、治療に対する反応などに影響する遺伝的要因を探る一手段として HLA 抗原の研究を開始するにあたり、過去の研究を整理しなおし、効率の良い研究計画を立案したいと考える。

HLA 抗原系が疾患感受性と相関するメカニズムとして最も有力視されている説は、HLA 抗原系遺伝子と近接して存在する免疫応答を支配する遺伝子群によるものとする考え方である。これらの遺伝子群は「免疫応答遺伝子」、「免疫抑制遺伝子」と呼ばれ、外来の抗原に対し特異的であり、遺伝学的には抑制遺伝子の方が応答遺伝子より優性であることなどが知られている。

本報告では、これまでわれわれが明らかにしてきた HLA 抗原系および免疫応答関連遺伝子群と疾患感受性の相関について、風疹ウィルスをモデルとした研究により整理してみたい。