

Title	Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population.
Sub Title	日本人橋本病患者の甲状腺機能に及ぼすHLA-DRB4とCTLA-4遺伝子の相互作用の研究
Author	寺内, 正子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.32-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0032">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0032</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population.

(日本人橋本病患者の甲状腺機能に及ぼすHLA-DRB4とCTLA-4遺伝子の相互作用の研究)

寺内 正子

## 内容の要旨

橋本病は、自己免疫性甲状腺疾患であり、抗TPO抗体等の甲状腺の抗原に対する自己抗体と慢性甲状腺腫により定義づけられる。その発症遺伝的要因として、HLA (Human Leukocyte Antigen)、CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) 遺伝子との関連が報告されているが、両遺伝子の相互作用、および橋本病との臨床像との関連は十分に検討されていない。そこで我々は、日本人橋本病と対照群のCTLA-4遺伝子エクソン1 A/G遺伝子多型とHLA-DRB4\*0101の遺伝子分布を検討し、甲状腺機能と両遺伝子との関連を検討した。

(対象と方法)

抗TPO抗体陽性の慢性甲状腺腫を有する日本人橋本病70名と健康人105名を対象としたcase control studyを行った。CTLA-4遺伝子のエクソン1 A/G遺伝子多型はPCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) 法、HLA-DRB4タイプはPCR-SSO (sequence specific oligonucleotide) 法にて検出した。次に、橋本病診断時の患者血清TSH値をCTLA-4遺伝子型間、HLA-DRB4\*0101陽性群と陰性群と比較した。さらに、CTLA-4、HLA-DRB4の両遺伝子型の組み合わせによる4群で比較した。

(結果と考察)

CTLA-4遺伝子分布は、橋本病と対照群で有意差を認めた。橋本病では、CTLA-4遺伝子GGまたはAG型をより多く認め、Alleleの頻度が有意に高かった ( $P=0.01$ , オッズ比=4.95)。HLA-DRB4\*0101陽性率は橋本病患者で有意に高かった ( $P=0.02$ , オッズ比=2.17)。橋本病診断時の患者の血清TSH値を比較したところ、CTLA-4遺伝子AG型ではGG型と比較して高値の傾向 ( $P=0.16$ ) であり、HLA-DRB4\*0101陽性群では陰性群に比べて有意に高値であった ( $P<0.01$ )。さらに、血清TSH値は、CTLA-4遺伝子AG型かつDRB4\*0101陽性群が他の3群に比べて有意に高値を示した。 ( $F=5.75$ , 3 degrees of freedom,  $P<0.01$ )。まとめると、橋本病において、1) HLA, CTLA-4遺伝子が疾患感受性を規定することが再確認された。2) HLA-DRB4\*0101陽性が甲状腺機能を規定する最も重要な因子である。3) HLA-DRB4\*0101陽性かつCTLA-4 AG群で甲状腺機能障害が最も強い。以上の結果から、HLA-DRB4とCTLA-4遺伝子は相互作用により、抗TPO抗体陽性で慢性甲状腺腫を有する日本人橋本病の甲状腺機能に影響を及ぼすことが示唆された。

## 論文審査の要旨

橋本病は代表的な自己免疫疾患であり、甲状腺に対する自己抗体(抗TPO抗体)がその発症にきわめて重要な役割を果たしており、遺伝的要因の関与も示唆されている。発症に関与する遺伝的要因として、human leukocyte antigen (HLA) やcytotoxic T lymphocyte antigen A; CTLA-4遺伝子との関連が報告されているが、未だその詳細は明らかでなく、このような両遺伝子が橋本病の発症や病態の進展にどのように相互に関連しあっているのかも明らかでない。そこで本研究では90名の橋本病患者と105名の健康者において、CTLA-4遺伝子Exon 1 A/G遺伝子多型とHLA-DRB4\*0101の遺伝子分布とを検討し、橋本病の病態とこれら遺伝子の相互の関係を検討した。その結果、橋本病では、CTLA-4遺伝子GGまたはAGをより多く認め、G alleleの頻度が有意に高いこと、さらにHLA-DRB4\*0101陽性率は、橋本病で有意に高いことを認めた。また血清TSHは、CTLA-4遺伝子AG型かつHLA-DRB4\*0101陽性群で有意に高いことも認めた。これらの結果から、当研究者は、HLA, CTLA-4遺伝子が橋本病の病態感受性を規定することを再確認するとともに、HLA-DRB4\*0101陽性が甲状腺機能を規定するきわめて重要な因子であり、HLA-DRB4\*0101陽性かつCTLA-4 AG群で甲状腺機能障害が最も強いことを明らかにし、HLA-DRB4とCTLA-4遺伝子は相互作用により日本人の橋本病の甲状腺機能に影響すると結論した。

このような研究に対して、対象とされた橋本病患者の診断法が問題とされた。甲状腺の触診状態、血清TSH, T3およびT4値と、抗TPO抗体陽性を診断の根拠としたが、各症例でTSH値に著しい差があること、橋本病に限らず甲状腺機能亢進を呈するバセドウ病でも抗TPO抗体陽性がかかなり高率であることから、診断が正確であったか議論となったが、触診所見、甲状腺機能状態および抗TPO抗体陽性所見とからほぼ確実に診断できたとされた。

次にCTLA-4遺伝子多型の検討において、Exon 1のA/G遺伝子多型に注目した理由が問われた。当研究者は、これまでの橋本病の遺伝的検討で、CTLA-4に関してはExon 1の異常が報告されていることから、本研究ではExon 1のA/G遺伝子多型に注目したとされたが、他の部位の検討も考慮されるべきであったとされた。

本研究で、CTLA-4遺伝子AG型かつDRB4\*0101陽性群で血清TSHが有意に高値であったことから、HLA-DRB4とCTLA-4遺伝子とのinteractionが甲状腺機能に影響すると結論したが、論文中でinteractionとassociationの両方が用いられているのは問題であり、統一すべきとされた。また本来の意味はassociationであろうとされた。

以上のほか、本研究の結果を日常臨床にどうかすか明瞭に示すべきとの助言もあった。

このように本研究では、橋本病の成因、病態との関連において注目した遺伝子が限られたものであったことから、さらに多くの遺伝子の検討が必要とされたが、橋本病の発症・進展における遺伝的要因を明らかにした点で、価値ある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男  
分子生物学 清水 信義 微生物学・免疫学 小安 重夫  
内科学 池田 康夫  
学力確認担当者: 北島 政樹、清水 信義  
審査委員長: 清水 信義

試問日: 平成17年 1月31日