

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：元永 裕生

専攻分野：疾患プロテオーム・分子病態治療学

指導教授：鈴木(黒川)真奈絵

主論文の題目：

Analysis of Human Leukocyte Antigen Allele Frequencies in Pediatric Patients with Arthritis and/or Enthesitis

(関節炎あるいは付着部炎を呈する小児患者における HLA アレル頻度の解析)

共著者：Mitsumi Arito, Tatsuya Kawasaki, Kazuko Yamazaki, Masaaki Mori, Manae S. Kurokawa, Kimito Kawahata, Tomohiro Kato, Seido Ooka

緒言

関節炎は関節包内の滑膜の炎症を、付着部炎は腱や靱帯の骨付着部の炎症を本態とする。成人では関節炎は関節リウマチのほか、様々な全身性自己免疫疾患で出現する。関節リウマチでは自己抗体の一種である抗環状シトルリン化ペプチド抗体が、その他の全身性自己免疫疾患では抗核抗体等の自己抗体が特徴的に出現する。また両者においてリウマチ因子が広く認められる。一方、付着部炎は脊椎関節炎の共通所見として認識されている。脊椎関節炎では関節炎も認められるが、抗環状シトルリン化ペプチド抗体、リウマチ因子、抗核抗体など自己抗体は検出されないのが一般的である。一方、小児においては、**Pediatric Rheumatology International Trials Organization** が 18 歳未満で発症した 6 週間以上持続する慢性関節炎を「若年性特発性関節炎」と定義しており、付着部炎は若年性特発性関節炎に含まれる「付着部炎/脊椎関節炎関連若年性特発性関節炎」の主要症状とされる。この概念と成人の脊椎関節炎との異同は不明な点が多い。

ヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigens、HLA)は免疫応答において抗原提示を担い、クラス I 分子は細胞内抗原を、クラス II 分子は細胞外抗原を提示する。成人のいくつかのリウマチ性疾患で発症に特定の HLA アレルが関連することが知られている。例えば、関節リウマチ患者では HLA-DRB1、脊椎関節炎患者では HLA-B27、ベーチェット病患者では HLA-B51 の頻度が高いことが報告されている。他方、小児における関節炎・付着部炎と HLA アレルの関連は解明が進んでいない。そこで本研究では、後方視的に関節炎または付着部炎を呈した小児 23 例において、HLA クラス I のアレル頻度を対照群（健常者）のそれと比較し、小児の関節炎・付着部炎に関連する HLA アレルの有無を検討した。

方法・対象

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けた後方視的コホート研究である（承認 6317 号）。対象は 2008 年 6 月から 2023 年 6 月までの期間に本学病院を受診した、関節炎または付着部炎を呈した小児（18 歳未満）のうち、PCR-reverse sequence specific oligonucleotide (rSSO)法を用いてクラス I の HLA 型が検索されていた 23 名（Group 1：男性 10 名、女性 13 名）である。Group 1 のうち、抗環状シトルリン化ペプチド抗体陽性、リウマチ因子陽性、あるいは抗核抗体 160 倍以上のいずれかを示した者、および、これらの検査が未実施の者を除いた 19 名を自己免疫の関与が低い集団（血清反応陰性群、Group 2）とした。また、Group 1 のうち付着部炎を呈した者 12 名を Group 3、関節炎のみで付着部炎が認められなかった者 11 名を Group 4 とした。対照群の HLA アレル頻度は、日本赤十字社の骨髄バンクデータに登録された骨髄提供希望者（688,469 名）の HLA 対立遺伝子型頻度をもとに算出した。HLA 型の分類には日本組織適合性学会の HLA 型基準を採用した。アレル頻度は陽性アレル数を「症例数を 2

倍した数」で除し、%表示した。統計解析はPython (ver. 3.9.12) を用い Fisher 検定を施行した。

結果

最初に、Group 1 と対照群との間で HLA アレル頻度を比較した結果、Group 1 で検出された HLA-A アレルで対照群と比べ有意に頻度が増加しているアレルは認めなかったが、HLA-B アレルでは HLA-B46 のアレル頻度が対照群と比較して有意に高かった (odds ratio (OR) = 3.81, $p = 0.004$)。血清反応陰性群 (Group2) でも同様に HLA-B46 のアレル頻度が対照群のそれに比して有意に高かった (OR = 3.98, $p = 0.007$)。

次に付着部炎を認めた者 (Group 3) および関節炎のみで付着部炎を認めなかった者 (Group 4) について同様に解析した結果、Group 3 において、HLA-B46 のアレル頻度が対照群と比較して有意に高かった (OR = 5.59, $p = 0.004$,)。Group 4 における HLA-B46 の頻度は対照群のそれと比較して有意な差は認められなかった (OR=2.12, $p = 0.260$)。Group 3 は Group 1 よりも高い OR を示したことも踏まえ、小児付着部炎の発症に HLA-B46 が関与している可能性がある」と結論された。

考察

本研究の結果、小児における付着部炎の発症に HLA-B46 が関与していることが示唆された。

先行研究では、中華人民共和国の HLA-B27 陽性の強直性脊椎炎患者で、HLA-B46 が末梢関節炎と関連があること、また、本邦の乾癬性関節炎患者で HLA-B46 の存在と重症仙腸関節炎とが関連することが報告されている。本研究の対象患者では HLA-B27 と HLA-B46 とが併存する例は認めず、付着部炎患者で HLA-B46 単独での頻度上昇が認められた

ことから、HLA-B46 の存在は小児付着部炎発症の遺伝的要因となる可能性が示された。HLA-B46 は欧米人よりもアジア系人種で頻度の高いアレルであることから、アジア系人種に特徴的な小児付着部炎発症の遺伝的要因であると考えられる。また、HLA-B27 や HLA-B51 など特定の HLA クラス I アレルに関連する疾患群は「主要組織適合抗原クラス I 関連疾患群 (MHC-I-opathy)」と総称されるが、HLA-B46 も MHC-I-opathy を規定する新たな HLA クラス I 分子となる可能性があり、この観点からも今後の研究が期待される。

結論

本研究により、小児付着部炎の発症に HLA-B46 が遺伝的要因として関与している可能性が示された。本結果は、若年性特発性関節炎、特に付着部炎を呈する関節炎の分類や病因の解明に、HLA の観点から新たな手掛かりを与えるものである。