

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	元永 裕生
主論文の題目 および 掲載・審査委員	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）
	掲載誌 Journal of St. Marianna University（in press）
	主査 遊道 和雄 副査 山本 博幸 副査 藤井 亮爾
【論文の要旨・価値】 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。成人の付着部炎は脊椎関節炎でよく観察されるが、関節炎で認められる抗環状シトルリン化ペプチド抗体、リウマチ因子および抗核抗体などの自己抗体は検出されないのが一般的である。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主要症状とされ、成人の脊椎関節炎との異同は不明な点が多い。たとえば、成人の脊椎関節炎患者では HLA-B27 の頻度が高いことが報告されている一方、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、申請者らは、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大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）であった。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と、上記検査未実施者を除いた 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。アレル頻度は陽性アレル数を「症例数を 2 倍した数」で除して％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 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 = 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）。付着部炎を認めた 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）。関節炎のみで付着部炎を認めなかった 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なかった（OR = 2.12, p = 0.260）。Group 3 は Group 1 よりも OR が高いことから、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」と結論した。 結論 これまでに、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、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と報告されているが、本研究では HLA-B27 と HLA-B46 とが併存する例は認められず、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ことが示唆された。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、付着部炎を呈する若年性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り、本研究が学位に値する研究と判断した。	
【審査概要】 2026 年 2 月 10 日に申請者による約 30 分間の発表の後、研究目的、実験方法の詳細、研究データの解釈、考察の妥当性、臨床的意義および今後の展望について審査が行なわれた。申請者はこれらの質問に懇切丁寧な明確に回答し、研究分野及び周辺領域について深い知識を持ち、さらに専門性を広げたいという意欲が感じられた。	
最終試験結果の要旨	
【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】 研究遂行能力は十分あり、当該研究領域の今後の課題の検討、さらには将来展望についても明確な考えを示すことができ、英文読解力考査においても十分な能力があり、学位授与に値すると判定した。	