

# 自己免疫性甲状腺疾患に対する主要組織適合遺伝子複合体の関与

村田佳織 川畑由美子 能宗伸輔 山内孝哲 馬場谷成  
原田剛史 廣峰義久 伊藤裕進 朴忠勇 武友保憲  
貫戸幸星 板家純子 末吉功治 吉田左和 池上博司

近畿大学医学部内科学教室 (内分泌・代謝・糖尿病内科部門)

## 抄 録

目的：自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) 発症への HLA クラス II 領域とクラス I 領域の関与を明らかにする。  
方法：AITD 患者281人と健常対照者198人を対象に、HLA クラス II 領域の *DRB1* と *DQB1* アリルおよびクラス I 領域の *A*, *B* と *C* アリルを決定し、アリル頻度およびハプロタイプ頻度を比較検討した。  
成績：*DRB1* については *DRB1\*08:03* が AITD 患者において有意に高頻度 (14.4% vs. 7.6%,  $P_c < 0.01$ )、*DRB1\*01:01* は有意に低頻度 (2.3% vs. 8.8%,  $P_c < 0.0001$ ) であった。*DQB1* については、*DQB1\*05:01* が患者群において有意に低頻度 (2.7% vs. 10.6%,  $P_c < 0.00001$ ) であった。*DRB1-DQB1* ハプロタイプについては、*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* が患者群において有意に高頻度 (14.2% vs. 7.3%,  $P_c < 0.01$ )、*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* が有意に低頻度 (2.3% vs. 8.8%,  $P_c < 0.0001$ ) であった。*A* については、いずれのアリルについても統計学的有意差を認めなかった。*B* については *B\*35:01* が患者群において有意に高頻度 (13.2% vs. 6.8%,  $P_c = 0.04$ )、*B\*07:02* が有意に低頻度 (1.6% vs. 6.8%,  $P_c < 0.01$ ) であった。*C* については、*C\*03:03* が患者群において有意に高頻度 (17.4% vs. 8.1%,  $P_c < 0.01$ ) であった。*B-C* ハプロタイプについては、*B\*35:01-C\*03:03* が患者群において有意に高頻度 (11.9% vs. 4.7%,  $P_c < 0.001$ )、*B\*07:02-C\*07:02* が患者群で有意に低頻度 (1.6% vs. 6.6%,  $P_c = 0.02$ ) であった。*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* を有しない群では *B\*35:01-C\*03:03* が患者群で有意に高頻度であった (25.4% vs. 10.2%,  $P < 0.001$ )。 *B\*35:01-C\*03:03* を有しない群では *DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* が患者群で有意に高頻度であった (30.3% vs. 14.5%,  $P = 0.001$ )。  
結論：AITD の疾患感受性に HLA クラス II が関与すること、クラス II とは独立してクラス I 領域の *B* および *C* 遺伝子も関与している可能性が示された。

**Key words** : 自己免疫性甲状腺疾患, 遺伝子, 主要組織適合遺伝子複合体, 疾患感受性

## 緒 言

Graves 病 (Graves' disease : GD) および橋本病 (Hashimoto's disease : HD) を含む自己免疫性甲状腺疾患 (Autoimmune Thyroid Disease : AITD) は、遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症し、しかも遺伝因子が複数の遺伝子によって構成されている多因子疾患である<sup>1-4</sup>。

AITD の発症に遺伝因子が関与していることは、家族集積性に関する研究や双生児研究などの疫学研究により明らかになっている<sup>5-11</sup>。最近の遺伝解析

技術の進歩により、AITD について複数の疾患感受性遺伝子が報告されているが、なかでもヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex : MHC) である HLA (Human Leukocyte Antigen) が AITD の主要な遺伝因子の一つであると考えられている<sup>12,13</sup>。HLA と AITD との関連については、欧米白人において、クラス I の *B8* と GD との関連がまず報告された<sup>14</sup>。続いて、クラス II の *DR3* あるいは *DR\*03* との関連の方がより強いことが報告されたが、*B8* と *DR\*03* との間には連鎖不平衡を認めることが明らかになっている<sup>15-18</sup>。また、家系を

用いた検討により、*DRB1\*03:04-DQB1\*02-DQA1\*05:01*とGDとの関連が報告されている<sup>19</sup>。さらに、最近、クラスIのC遺伝子座とGDとの関連が報告され、クラスIがクラスIIとは独立にGDの疾患感受性に関与する可能性も示された<sup>20</sup>。

欧米白人においてAITDと関連を認められた*DRB1\*03:04-DQB1\*02-DQA1\*05:01*は日本人においてはきわめて頻度が低いため、同一ハプロタイプが日本人のAITD疾患感受性に及ぼす影響は不明である。しかし、日本人においては欧米白人とは異なるHLAアレルがAITDの疾患感受性に関連することが報告されている。Katurenらは、*DRB1\*08:03*、*DRB1\*14:03*、*DQA1\*01:03*とGDとの関連<sup>21</sup>を、DongらやTakahashiらは*DPB1\*02:02*および*A\*02*とGDとの関連<sup>22,23</sup>を、WanらはA2および*DRB4\*01:01*とHDとの関連<sup>24</sup>を報告している。また、最近我々は、*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*および*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01*とAITDとの関連を報告している<sup>25</sup>。他のアジア系人種においても、特定のHLAアレルとAITDの疾患感受性との関連が報告されており<sup>26-29</sup>、HLAとAITDとの関連は民族を超えて認められると考えられる。

しかしながら、HLA領域には強い連鎖不平衡が認められ、この連鎖不平衡の存在が疾患との関連を有するアレルの疾患発症への関与を他の領域から分離して検討することを困難にしている。欧米白人ではクラスIのCが*DRB1*と独立して関与していると報告されているが、日本人においてクラスI領域とクラスII領域がどのようにAITDの疾患感受性に関わっているかについては必ずしも明らかにはなっていない。

そこで、我々は、AITD患者のクラスII領域とクラスI領域のタイピングを行ない、両領域がAITD疾患感受性に及ぼす影響を検討した。

## 方 法

### 対象

近畿大学医学部附属病院内分泌・代謝・糖尿病内科外来通院中のAITD患者281人(女性222例、男性59例)を対象に研究を行った。発症年齢は $43.5 \pm 15.1$ 歳(平均 $\pm$ SD)、罹病期間は $11.5 \pm 9.0$ 年であった。AITDの診断は、内分泌専門医により臨床所見、甲状腺ホルモン値異常、甲状腺関連自己抗体(TSHレセプター抗体、thyroid peroxidase抗体、thyroglobulin抗体)の有無に基づいて行った。対照群として、健康診断を受けた健康対照者198人(女性66例、男性132例)を用いた。本研究は近畿大学医学部倫理委員会の承認を得、すべての参加者からインフォー

ムドコンセントを得た上で行った。

Katurenらの報告<sup>21</sup>の*DRB1\*08:03*の頻度と1989年に報告された久山町研究によるAITDの有病率0.7%<sup>30</sup>を用いて求めた必要サンプル数は、有意水準0.05で、検出力0.8を得るためには各群111例、有意水準0.005で、検出力0.8を得るために必要なサンプル数は各群184例であった。多重比較によるエラーを調整するためにBonferroni補正を行うことを考慮し、解析症例数は各群184例以上とした。

### HLA 遺伝子型の決定

末梢血白血球から抽出したゲノムDNAを用いて、HLAクラスII領域の*DRB1*と*DQB1*アレルおよびクラスI領域のA、BとCアレルを決定した。*DRB1*と*DQB1*は、PCR-RFLP法、PCR-SSO法、SBT法にて決定し<sup>31-33</sup>、A、BとCは、PCR-SSO法で決定した<sup>34</sup>。ハプロタイプは日本人で報告されている連鎖不平衡に基づき最も確率の高いハプロタイプを推定した<sup>35,36</sup>。

### 統計解析

対立遺伝子の分布は $\chi^2$ 検定およびフィッシャー直接確率法を用いて有意差検定を行った。P値はBonferroni補正を用いて、P値に各遺伝子座につき検定したアレル数を掛けて補正を行った(Pc)。統計学的有意水準は、P 0.05未満、Pc 0.05未満とした。

## 成 績

### クラスII領域のアレル頻度およびハプロタイプ頻度

*DRB1*のアレル頻度の患者群と対照群との比較を図1に、*DQB1*のアレル頻度の比較を図2に示した。両群で5%未満のアレルについてはothersとした。

*DRB1*については、*DRB1\*08:03*がAITD患者において対照群に比して有意に高頻度(14.4% vs. 7.6%, Pc<0.01)であり、Odds ratio (OR)は2.05であった。一方、*DRB1\*01:01*は患者群において有意に低頻度(2.3% vs. 8.8%, Pc<0.0001)であり、

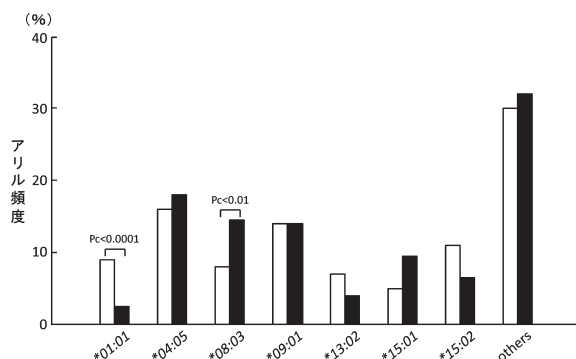


図1 *DRB1*のアレル頻度の比較  
□：対照群 ■：患者群

ORは0.24であった。P値を補正すると有意差には至らないものの、*DRB1\*15:01*は患者群で高頻度(OR=2.02, P=0.01, Pc=0.09), *DRB1\*13:02*と*DRB1\*15:02*は患者群で低頻度(それぞれOR=0.52, P=0.03, Pc=0.22, OR=0.58, P=0.02, Pc=0.19)であった。

*DQB1*については、*DQB1\*05:01*が患者群において有意に低頻度であり(2.7% vs. 10.6%, Pc<0.00001), ORは0.23であった。P値を補正すると有意差には至らないものの、*DQB1\*06:02*は患者群で高頻度(OR=1.90, P=0.02, Pc=0.19), *DQB1\*06:04*は患者群で低頻度(OR=0.54, P=0.04, Pc=0.34)であった。

*DRB1-DQB1*ハプロタイプ頻度の患者群と対照群との比較を図3に示した。*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*は患者群において対照群に比して有意に高頻度(14.2% vs. 7.3%, Pc<0.01)であり、ORは2.10であった。*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01*は患者群において有意に低頻度(2.3% vs. 8.8%, Pc<0.0001)であり、ORは0.24であった。P値を補正すると有意差には至らないものの、*DRB1\*15:01-DQB1\*06:02*は患者群で高頻度(OR=2.01, P=0.01, Pc=0.11)

であり、*DRB1\*15:02-DQB1\*06:01*は低頻度(OR=0.56, P=0.02, Pc=0.13)であった。

クラスI領域のアリル頻度およびハプロタイプ頻度 A, B と C のアリル頻度の患者群と対照群との比較を図4, 5と6に示した。

Aについては、P値を補正すると有意差には至らないものの、*A\*02:07*が患者群で対照群に比して高頻度(OR=2.43, P=0.04, Pc=0.32)であった。

Bについては、*B\*35:01*が患者群において対照群に比して有意に高頻度(13.2% vs. 6.8%, Pc=0.04)であり、ORは2.09であった。*B\*07:02*は患者群で

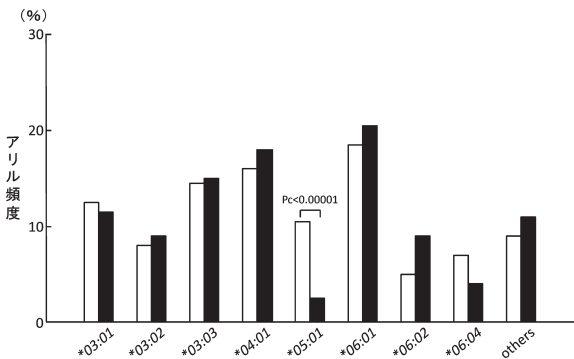


図2 *DQB1*のアリル頻度の比較  
□: 対照群 ■: 患者群

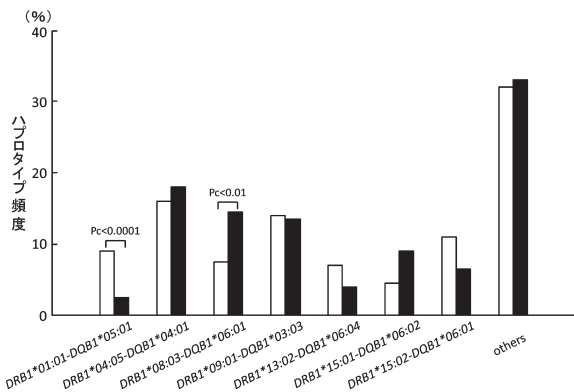


図3 *DRB1-DQB1*のハプロタイプ頻度の比較  
□: 対照群 ■: 患者群

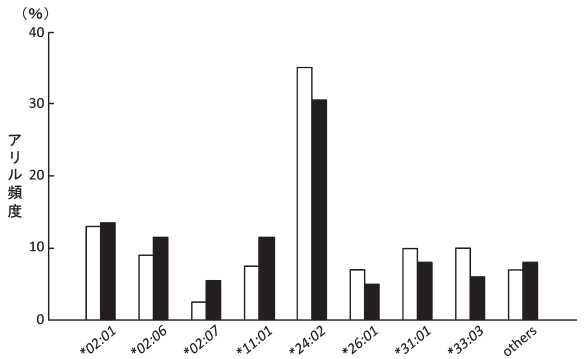


図4 Aのアリル頻度の比較  
□: 対照群 ■: 患者群

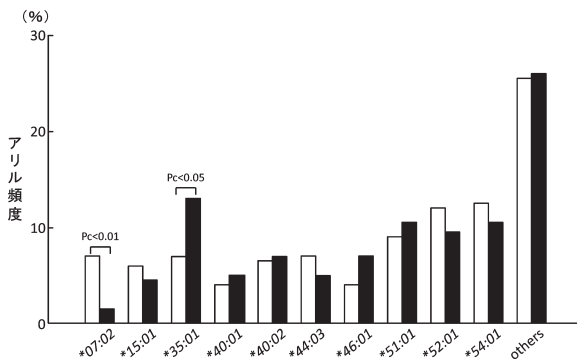


図5 Bのアリル頻度の比較  
□: 対照群 ■: 患者群

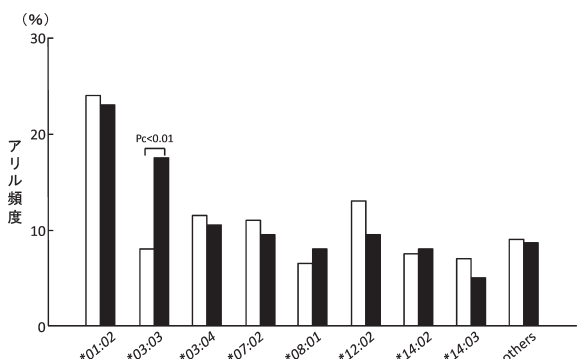


図6 Cのアリル頻度の比較  
□: 対照群 ■: 患者群

有意に低頻度 (1.6% vs. 6.8%,  $P_c < 0.01$ ) であり, OR は 0.22 であった。

C については,  $C^*03:03$  が患者群において有意に高頻度 (17.4% vs. 8.1%,  $P_c < 0.01$ ) であり, OR は 2.40 であった。

B-C ハプロタイプ頻度の患者群と対照群との比較を図 7 に示した。

B-C ハプロタイプについては,  $B^*35:01-C^*03:03$  が患者群において対照群に比して有意に高頻度 (11.9% vs. 4.7%,  $P_c < 0.001$ ) であり, OR は 3.34 であった。 $B^*07:02-C^*07:02$  は患者群で有意に低頻度 (1.6% vs. 6.6%,  $P_c = 0.02$ ) であり, OR は 0.28 であった。P 値を補正すると有意差には至らないものの,  $B^*40:06-C^*08:01$  と  $B^*46:01-C^*01:02$  は患者群で高頻度 (それぞれ OR=2.83,  $P = 0.02$ ,  $P_c = 0.18$ , OR=2.03,  $P = 0.04$ ,  $P_c = 0.37$ ) であった。

#### クラス II 領域とクラス I 領域との関係

クラス II で最も強い疾患感受性を示した  $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  ハプロタイプに関して, これを有する群と有しない群に対象を分割し, それぞれの群でクラス I 領域の  $B^*35:01$  と  $C^*03:03$  のアリ

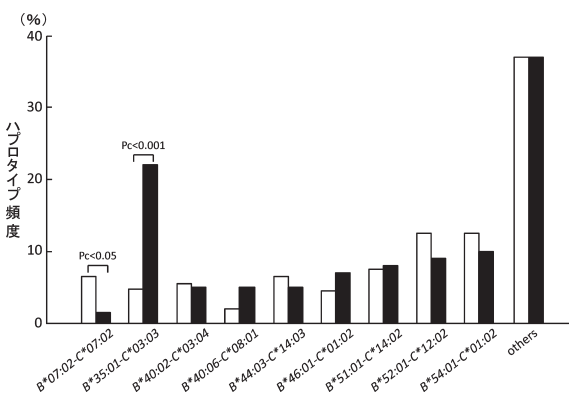


図 7 B-C のハプロタイプ頻度の比較  
□：対照群 ■：患者群

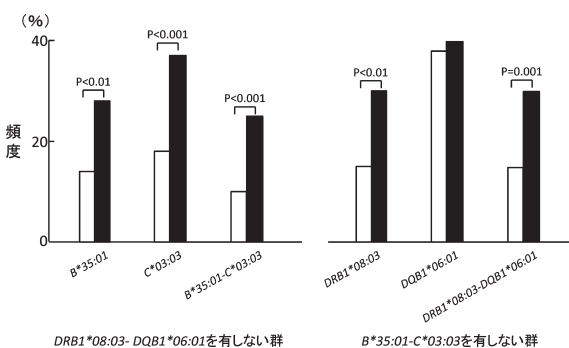


図 8 クラス I およびクラス II 疾患感受性ハプロタイプの関係  
□：対照群 ■：患者群

ル頻度と,  $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプ頻度を患者群と対照群とで比較した。 $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  を有する群では,  $B^*35:01$ ,  $C^*03:03$  のアリル頻度,  $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプ頻度のいずれに関しても患者群と対照群との間に統計学的有意差を認めなかった。 $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  を有しない群では  $B^*35:01$  と  $C^*03:03$  のいずれも患者群で対照群に比して有意に高頻度 ( $B^*35:01$ : 28.2% vs. 14.4%,  $P < 0.01$ , OR 2.33,  $C^*03:03$ : 37.3% vs. 17.8%,  $P < 0.001$ , OR 2.76) であり,  $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプも患者群で有意に高頻度 (25.4% vs. 10.2%,  $P < 0.001$ , OR 2.98) であった (図 8)。

次にクラス I で疾患感受性を示した  $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプに関して, これを有する群と有しない群に対象を分割し, それぞれの群でクラス II 領域の  $DRB1^*08:03$  と  $DQB1^*06:01$  のアリル頻度と,  $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  ハプロタイプ頻度を患者群と対照群とで比較した。 $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプを有する群では,  $DRB1^*08:03$ ,  $DQB1^*06:01$  のアリル頻度,  $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  ハプロタイプ頻度のいずれに関しても患者群と対照群との間に統計学的な有意差を認めなかった。 $B^*35:01-C^*03:03$  ハプロタイプを有しない群では  $DRB1^*08:03$  は患者群で有意に高頻度 (30.3% vs. 15.3%,  $P < 0.01$ , OR 2.40) であり,  $DRB1^*08:03-DQB1^*06:01$  ハプロタイプも患者群で有意に高頻度 (30.3% vs. 14.5%,  $P = 0.001$ , OR 2.56) であった (図 8)。

一方, 疾患抵抗性ハプロタイプである  $DRB1^*01:01-DQB1^*05:01$  に関して検討すると, 患者群でこれを有する 12 例のうち 9 例が  $B^*07:02-C^*07:02$  を有しており, いずれも女性であった。

#### 考 察

今回我々は, 同一対象者においてクラス II 領域とクラス I 領域の遺伝子座のタイピングを行い, それぞれの領域が AITD の疾患感受性に及ぼす影響を解析するとともに, クラス II 領域とクラス I 領域が独立して疾患感受性に関与しているか否かを検討した。

クラス II 領域の  $DRB1$  アリルと日本人 AITD との関係については, これまでに Katuren らが GD 患者 62 例を対象とした研究で  $DRB1^*08:03$  (OR 2.3,  $P < 0.02$ ),  $DRB1^*14:03$  (OR 5.4,  $P < 0.03$ ) と GD との関連を報告しており<sup>21</sup>, Wan らは HD 患者 71 例を対象とした研究で  $DRB1^*04:03$  ( $P < 0.01$ ) と HD との関連を報告している<sup>24</sup>。しかし, いずれも少数例

を対象とした研究で、P値の補正を行うと統計学的に有意な差は認められていない。また、DongらはGD患者76例を対象とした研究で、血清型タイピングでDR1が疾患抵抗性を示す(OR 0.21,  $P < 0.05$ )ことを報告している<sup>22</sup>が、やはりP値の補正を行うと統計学的に有意差は認められていない。281例の患者を対象とした今回の研究において、*DRB1\*08:03*が有意にAITD疾患感受性(OR 2.05,  $P_c < 0.01$ )を示し、*DRB1\*01:01*が疾患抵抗性(OR 0.24,  $P_c < 0.0001$ )を示すことが明らかとなった。

欧米白人においては、*DR\*03*とAITDとの関連が認められている。この関連のメカニズムを解明するためにDRのβ鎖のアミノ酸残基とGDとの関連が検討され、ペプチド結合ポケットを構成している74番目のアミノ酸がArgであることとGD疾患感受性との関連が報告されている<sup>37,38</sup>。*DR\*03*がコードするβ鎖第74残基はArgであるが、*DR\*03*を有していないGD患者での解析においても、β鎖第74残基がArgである頻度が対照群と比して有意に高頻度であった(OR 10.5,  $P_c = 0.02$ )<sup>37</sup>。Menconiらは、HD患者94例を対象として、HLA-DRのexon2のシーケンスを行い、ペプチド結合ポケットを構成しているアミノ酸配列を決定し、アミノ酸残基とHDとの関連を検討するとともに、ポケットの立体構造に及ぼす影響を検討し、HDにおいてもβ鎖第74残基がArgである頻度が有意に高頻度であると報告している<sup>39</sup>。日本人においてはβ鎖第74残基にArgをコードする*DRB1*アレルの頻度が民族として極めて低いため<sup>36,40</sup>、AITDの発症へのβ鎖第74残基のArgの寄与は小さいと考えられる。今回の研究でAITD疾患感受性を示した*DRB1\*08:03*がコードするβ鎖第74残基はArgとは異なりLeuである。このように欧米とは異なる疾患感受性アレルを有する日本において、アミノ酸配列と立体構造の関係を解析することにより、AITD発症のメカニズム解明への手がかりが得られる可能性があり、今後の検討が必要である。

*DQB1*と日本人AITDとの関連については、Katurenらは前述の研究において*DQB1*とGD発症との間に関連は認めなかったと報告している<sup>21</sup>。今回の多数例を対象とした研究において、AITD疾患感受性を有する*DQB1*アレルは認められなかったが、*DQB1\*05:01*は患者群で有意に低頻度であり、疾患抵抗性アレルであることが示された。

HLA領域は第6番染色体短腕(6p21)上に存在し、*DRB1*と*DQB1*の距離は約70 kbである。両者の間には強い連鎖不平衡が認められ、ハプロタイプとして疾患感受性に関与している。そこで、*DRB1*

と*DQB1*のハプロタイプについて、AITD疾患感受性との関連を検討した。その結果、*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*は患者群において対照群に比して有意に高頻度であり、疾患感受性ハプロタイプであることが明らかになった。一方、*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01*は患者群において有意に低頻度であり、疾患抵抗性ハプロタイプであることが明らかになった。*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*と*DRB1\*15:02-DQB1\*06:01*はどちらも*DQB1\*06:01*を有するハプロタイプであるが、*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*は患者群で有意に高頻度であるのに対し、*DRB1\*15:02-DQB1\*06:01*はP値を補正すると有意差には至らないものの、患者群で低頻度である。即ち、*DQB1\*06:01*は*DRB1\*08:03*とハプロタイプを組むと疾患感受性を示すのに対し、*DRB1\*15:02*とハプロタイプを組むと疾患抵抗性に傾き、ハプロタイプを組む相手の*DRB1*アレルによって疾患感受性への関与が異なることを示している。AITD疾患感受性遺伝子が*DRB1*の近くにある可能性があり、また*DRB1\*08:03*の産物が甲状腺の抗原を提示している可能性があるが、今後さらに多数例を用いた詳細な解析で解明する必要がある。

次にクラスI領域については、A遺伝子にはAITD発症と有意な関連を示すアレルは認められなかった。DongらはGD患者において、血清型タイピングでHLA-A2が患者群で有意に高頻度であることを報告している<sup>22</sup>。またTakahashiらは、GD患者において*A\*02*が有意に高頻度であり、thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin (TBII)陽性群では、*A\*02:06*が有意に高頻度であり、TBII陰性群では、*A\*02:01*と*A\*02:07*が有意に高頻度であると報告している<sup>23</sup>。そこで、今回の研究で認められた*A\*02:01*、*A\*02:06*、*A\*02:07*を*A\*02*として集計し、患者群と対照群とで頻度を比較したが統計学的に有意な差は認めなかった。一方、Bについては、*B\*35:01*が疾患感受性を、*B\*07:02*が疾患抵抗性を有することが示された。Cについては、*C\*03:03*が疾患感受性を有することが示された。HLA-B遺伝子座とHLA-C遺伝子座の間の距離は約80 kbであり、この両者間にも強い連鎖不平衡が認められる。B-Cハプロタイプについて検討した結果、*B\*35:01-C\*03:03*ハプロタイプが疾患感受性を、*B\*07:02-C\*07:02*ハプロタイプが疾患抵抗性を示すことが明らかとなった。

以上から、クラスII領域では、*DRB1\*08:03*と*DRB1\*08:03-DQB1\*06:01*が、クラスI領域では、*B\*35:01*、*C\*03:03*、*B\*35:01-C\*03:03*が疾患感受性を有することが示された。また、クラスII領域の

*DRB1\*01:01* と *DRB1\*01:01-DQB1\*05:01*, クラス I 領域の *B\*07:02* と *B\*07:02-C\*07:02* が疾患抵抗性を有することが示された。そこで, クラス II 領域とクラス I 領域がそれぞれ独立して AITD 発症に關与しているか否かを明らかにするために, クラス II 領域の疾患感受性ハプロタイプの有無が, クラス I 疾患感受性アリルおよびハプロタイプの疾患への關与に影響を与えるか否か, あるいは, クラス I 領域の疾患感受性ハプロタイプの有無がクラス II 疾患感受性アリルおよびハプロタイプの疾患への關与に影響を与えるか否かを検討した。その結果, クラス II の疾患感受性ハプロタイプを有していない症例においても, *B\*35:01*, *C\*03:03*, *B\*35:01-C\*03:03* は疾患感受性を示し, クラス I の疾患感受性ハプロタイプを有していない症例においてもまた, *DRB1\*08:03* と *DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* は疾患感受性を示した。これらのことから, クラス I 領域の B および C 遺伝子がクラス II とは独立して疾患感受性に關与している可能性が示された。クラス II HLA に加えて, クラス I HLA がクラス II とは独立して疾患感受性に關与することは, 別の臓器特異的自己免疫疾患である 1 型糖尿病においても最近報告されている<sup>41</sup>。

クラス I とクラス II の疾患感受性ハプロタイプのいずれか一方を有する症例において, さらに他方の疾患感受性ハプロタイプを有する頻度は患者群で対照群に比して高値であったが, 統計学的有意差は認められなかった。クラス I とクラス II の疾患感受性ハプロタイプの相互作用あるいは相乗作用の有無を明らかにするためにはさらに多数例での検討が必要である。

一方, 疾患抵抗性アリルについては, 患者群で *DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* を有する 12 例のうち 9 例が *B\*07:02-C\*07:02* を有しており, *DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* と *B\*07:02-C\*07:02* はハプロタイプを組んでいると考えた。疾患抵抗性のハプロタイプをクラス I 領域とクラス II 領域の両者に有しながら AITD を発症した症例 (*DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* と *B\*07:02-C\*07:02* を共に有する症例) は全て女性であった。AITD は女性の発症率が高い疾患であり, 男性は女性に比し元来疾患抵抗性にあるところに抵抗性ハプロタイプをクラス I とクラス II の両者に有すると発症者を認めなかった可能性があるが, 今回の対象者における男性患者数が必ずしも十分ではないことから, 今後十分な男性症例数を用いた検討が必要である。これまでに HLA と AITD との関連を男女別に検討した報告として, Heward らは, GD との関連を認めた *DRB1\*03:04-DQB1\**

*02-DQAI\*05:01* ハプロタイプについて, 男女別で頻度に有意差は認められなかったと報告しており<sup>19</sup>, Jang らは, *DRB1\*04:03:01* を有する GD 患者は, 有しない GD 患者と比較して女性の比率が有意に低いと報告している<sup>28</sup>。しかしいずれの報告も少数例での検討であり今後の検討が必要である。

以上をまとめると, 日本人の AITD と HLA との関連を検討した今回の研究により, クラス II の *DRB1\*08:03-DQB1\*06:01* が疾患感受性, *DRB1\*01:01-DQB1\*05:01* が疾患抵抗性に關与すること, ならびにクラス II 領域とは独立してクラス I の *B\*35:01-C\*03:03* が疾患感受性に關与する可能性が示された。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり, 本研究に御協力いただきました近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学教室実験助手の早瀬志枝女史, ならびに御協力頂いた皆様方に心より感謝いたします。

#### 文 献

1. Tomer Y, Davies TF (2003) Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 24: 694-717
2. Zeitlin AA, Simmonds MJ, Gough SCL (2008) Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 671-682
3. Weetman AP (2009) The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm Metab Res* 41: 421-425
4. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y (2011) Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allerg Immunol* 41: 190-197
5. Hall R, Stanbury JB (1967) Familial studies of autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 2: 719-725
6. Tamai H, et al. (1980) Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1123-1127
7. Burek CL, Hoffman WH, Rose NR (1982) The presence of thyroid autoantibodies in children and adolescents with autoimmune thyroid disease and in their siblings and parents. *Clin Immunol Immunopathol* 25: 395-404
8. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L (2000) A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 536-539
9. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L (2001) Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 930-934
10. Ringold DA, et al. (2002) Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. *Thyroid* 12: 647-653

11. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y (2003) Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 13: 761-764
12. Simmonds MJ, Gough SCL (2004) Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol* 136: 1-10
13. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y (2008) The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 30: 58-62
14. Farid NR, Barnard JM, Marshall WH (1976) The association of HLA with autoimmune thyroid disease in Newfoundland. The influence of HLA homozygosity in Graves' disease. *Tissue Antigens* 8: 181-189
15. Farid NR, et al. (1979) A study of human leukocyte D locus related antigens in Graves' disease. *J Clin Invest* 63: 108-113
16. Stenszky V, et al. (1985) The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 735-740
17. Mangklabruks A, Cox N, DeGroot LJ (1991) Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 236-244
18. Tandon N, Zhang L, Weetman AP (1991) HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin endocrinol (Oxf)* 34: 383-386
19. Heward JM, et al. (1998) Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: replication using a population case control and family-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3394-3397
20. Simmonds MJ, et al. (2007) A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect. *Hum Mol Genet* 16: 2149-2153
21. Katsuren E, Awata T, Matsumoto C, Yamamoto K (1994) HLA class II alleles in Japanese patients with Graves' disease: weak associations of HLA-DR and -DQ. *Endocr J* 41: 599-603
22. Dong RP, et al. (1992) HLA-A and DPB1 loci confer susceptibility to Graves' disease. *Hum Immunol* 35: 165-172
23. Takahashi M, Yasunami M, Kubota S, Tamai H, Kimura A (2006) HLA-DPB1 \*0202 is associated with a predictor of good prognosis of Graves' disease in the Japanese. *Hum Immunol* 67: 47-52
24. Wan XL, et al. (1995) HLA-A and -DRB4 genes in controlling the susceptibility to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Immunol* 42: 131-136
25. Moriguchi M, et al. (2011) Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with anti-islet autoimmunity. *Metabolism* 60: 761-766
26. Huang SM, et al. (2003) The association of HLA -A, -B, and -DRB1 genotypes with Graves' disease in Taiwanese people. *Tissue Antigens* 61: 154-158
27. Cho WK, et al. (2011) Association of HLA alleles with autoimmune thyroid disease in Korean children. *Horm Res Paediatr* 76: 328-334
28. Jang HW, et al. (2011) Identification of HLA-DRB1 alleles associated with Graves' disease in Koreans by sequence-based typing. *Immunol Invest* 40: 172-182
29. Chen PL, et al. (2011) Comprehensive genotyping in two homogeneous Graves' disease samples reveals major and novel HLA association alleles. *PLoS One* 6: e16635
30. Ashizawa K (2006) Epidemiology of Basedow disease and other thyroid diseases. *Nihon Rinsho* 64: 2194-2200
31. Awata T, et al. (1995) Absence of shared HLA class II (DR, DQ)-linked genetic basis between IDDM and autoimmune thyroid disease in Japanese. *Diabetes Care* 18: 582-583
32. Voorter CE, et al. (1997) Comparison of DRB sequence-based typing using different strategies. *Tissue Antigens* 49: 471-476
33. Voorter CE, Kik MC, van den Berg-Loonen EM (1998) High-resolution HLA typing for the DQB1 gene by sequence-based typing. *Tissue Antigens* 51: 80-87
34. Kawabata Y, et al.; Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society (2009) Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* 52: 2513-2521
35. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editors. *HLA (1992) Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*. Oxford, UK: Oxford University Press: 1065-1220
36. Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M (2000) Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens* 56: 522-529
37. Ban Y, et al. (2004) Arginine at position 74 of the HLA-DR  $\beta$ 1 chain is associated with Graves' disease. *Genes Immun* 5: 203-208
38. Simmonds MJ, et al. (2005) Regression mapping of association between the human leukocyte antigen region and Graves disease. *Am J Hum Genet* 76: 157-163
39. Menconi F, et al. (2008) Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 14034-14039
40. Itoh Y, et al. (2005) High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics* 57: 717-729
41. Nejentsev S, et al.; Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 450: 887-892