



円形脱毛症に併存する甲状腺および膵島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究

朴 忠 勇 能 宗 伸 輔 川 畑 由 美 子 山 内 孝 哲 馬 場 谷 成
原 田 剛 史 廣 峰 義 久 伊 藤 裕 進 村 田 佳 織 武 友 保 憲
貫 戸 幸 星 當 間 純 子 末 吉 功 治 吉 田 左 和 大 磯 直 毅¹
川 田 暁¹ 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)

¹近畿大学医学部皮膚科学教室

抄 録

目的：円形脱毛症患者における甲状腺自己免疫および膵島自己免疫の臨床的・遺伝的実態を明らかにする。
方法：円形脱毛症患者110例について臨床的特徴および自己免疫疾患の合併率を検討し、血清学的に抗サイログロブリン(Tg)抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体, 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体(TRAb), 抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体, 抗 insulinoma-associated antigen 2 (IA-2 抗体), インスリン自己抗体 (IAA) を測定した。また HLA-*DRB1*, -*DQB1*, -*A*, -*B*, -*C* 遺伝子型を決定した。
結果：円形脱毛症患者は健常対照者に比し, 抗 Tg 抗体, 抗 IA-2 抗体, IAA, 抗 GAD 抗体陽性率は同等であったが, 抗 TPO 抗体 (29.1% vs. 11.6%, $P < 0.001$), TRAb (42.7% vs. 1.2%, $P < 0.001$) の陽性率は有意に高値を示した。膵島関連自己抗体価の比較では抗 GAD 抗体, 抗 IA-2 抗体, IAA はいずれも健常対照者との間に差を認めず, 自己免疫性甲状腺疾患患者に比し有意に低値であった。遺伝子解析において円形脱毛症患者は健常対照者に比し, *A*33:03* が有意に低頻度であり (3.2% vs. 9.7%, $P_c = 0.036$), *DRB1*04:05-DQB1*04:01* は低頻度の傾向, *DRB1*15:01-DQB1*06:02* は高頻度の傾向を示した。
結論：円形脱毛症には甲状腺自己免疫を高率に合併するが, 膵島自己免疫・1型糖尿病の合併は稀であること, 遺伝子解析でも円形脱毛症では1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプが低頻度, 疾患抵抗性ハプロタイプが高頻度であるという今回の結果から, 円形脱毛症が自己免疫性甲状腺疾患とは共通性を有するのに対し, 1型糖尿病とは臨床的にも遺伝的にも異質性を有することが示唆された。

Key words : 円形脱毛症, 甲状腺自己免疫, 膵島自己免疫, 自己抗体, 遺伝因子

緒 言

円形脱毛症は, T細胞を中心とする免疫細胞が毛包特異的に浸潤し, 毛包組織を破壊することによって脱毛を生じる臓器特異的自己免疫疾患である¹。米国における有病率は0.1~0.2%と報告されており², 最も有病率の高い自己免疫疾患のひとつとされている。他の臓器特異的自己免疫疾患と同様に, 特定の組織に対する自己免疫反応が生じる背景には, 標的組織に特異的に発現する自己抗原の存在が想定される。これまで円形脱毛症患者に特有の自己抗体は同定されていないが, 毛包細胞内に発現するメラ

ニン産生関連蛋白が円形脱毛症の標的分子である可能性が示されている³。

円形脱毛症の発症には遺伝因子と環境因子の両者が関与すると考えられている⁴。円形脱毛症患者の8.4%に家族内集積を認め, そのうち第1度近親者での発症率が1.6%, 第2度近親者では0.19%と報告されている⁵。さらに双生児における円形脱毛症の発症率については, 一卵性双生児で55%, 二卵性双生児で0%と報告されている⁶。これらの事実は円形脱毛症の発症に遺伝因子が関与していることを強く示唆しており, さらに近年報告された全ゲノム関連解析の結果により円形脱毛症の発症に関与する遺伝因子

は複数の疾患感受性遺伝子により構築されている可能性が示された⁷。

円形脱毛症を有する患者は、他の自己免疫疾患患者と同様に、しばしば複数の自己免疫疾患を合併することが報告されている。米国における円形脱毛症患者に合併する自己免疫疾患に関する報告では、自己免疫性甲状腺疾患 (AITD: 橋本病およびバセドウ病)、尋常性白斑、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ、重症筋無力症などの合併が挙げられ⁸、円形脱毛症患者のうち AITD を併発する頻度は 8% と最も頻度が高く、次いで尋常性白斑が 4% と報告されている⁹。これらの円形脱毛症に併存する他の自己免疫疾患は、円形脱毛症と共通する遺伝的基盤を有する可能性が考えられ、この仮説は先に述べた円形脱毛症の全ゲノム関連解析で同定された疾患感受性遺伝子のうち、*HLA*、*CTLA4*、*IL2RA*、*ERBB3* など多くが 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子と共通であり、また同様に *HLA*、*PTPN22*、*CTLA4* が AITD の疾患感受性遺伝子としても報告されていることから裏付けられている⁷。しかしながらこれまで 1 型糖尿病と AITD の併存に関する臨床的・遺伝的報告はなされていないもの、円形脱毛症と AITD や 1 型糖尿病の併存に関する検討は必ずしも充分にはなされていない。そこで本研究では、円形脱毛症患者における他の自己免疫疾患の合併率、自己免疫疾患を有する家族歴などを含む臨床的背景、また睨島自己免疫および甲状腺自己免疫併存に関する血清学的な検討、さらに円形脱毛症における遺伝的背景について解析した。

方 法

対象

近畿大学医学部附属病院皮膚科に通院中の円形脱毛症患者 110 例 (男性 34 人、女性 76 人) を対象とした。すべての対象者に対して専任の担当医師が、円形脱毛症の発症時期と罹病期間、自己免疫疾患 (AITD、尋常性白斑、関節リウマチ、1 型糖尿病など) の有無、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎など) の有無を聴取した。また、対象者の家族歴に関しても同様の項目について聴取を行った。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おこなった。

甲状腺関連自己抗体

抗サイログロブリン (Tg) 抗体は、¹²⁵I で標識されたサイログロブリンを用いた radioimmunoassay キット (コスミック、東京) で測定し、0.3 U/mL 以上を陽性とした。抗甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO)

抗体は、¹²⁵I で標識された甲状腺ペルオキシダーゼを用いた radioimmunoassay キット (コスミック、東京) で測定し、0.3 U/mL 以上を陽性とした。甲状腺刺激ホルモン受容体抗体 (TRAb) は、¹²⁵I で標識された TSH を用いた radioreceptor assay 法 (DYNOTest TRAb Human キット、ヤマサ醤油株式会社、東京) で測定し、1.0 IU/L 以上を陽性とした。

睨島関連自己抗体

抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は、¹²⁵I で標識されたヒト組み替え GAD65 を用いた radioimmunoassay キット (コスミック、東京) で測定し、抗体価が 1.5 unit/ml 以上を陽性とした。抗 insulinoma-associated antigen 2 (IA-2) 抗体は、¹²⁵I で標識されたヒト組み替え IA-2 を用いた免疫沈降法 (コスミック、東京) で測定し、0.4 Unit/ml 以上を陽性とした。抗インスリン抗体 (IAA) は、¹²⁵I で標識されたヒト組み替えインスリンを用いた radioimmunoassay キット (ヤマサ醤油株式会社、東京) で測定し、125 nUnit/ml 以上 (インスリン抗体結合率 0.4% 以上に相当) を陽性とした。

遺伝子型の決定

すべての円形脱毛症患者について HLA クラス II の *DRB1* (25 アリル)、*DQB1* (14 アリル)、クラス I の *A* (15 アリル)、*B* (31 アリル)、*C* アリル (17 アリル) を決定した。*DRB1* と *DQB1* は PCR-RFLP 法、PCR-SSO 法、SBT 法を、*A*、*B*、*C* については蛍光ビーズ法 (WAKFlow[®] HLA タイピング試薬、湧永製薬株式会社、広島) を用いた。タイピング結果は円形脱毛症患者と健常対照者 (n=198)、1 型糖尿病患者¹⁰、および AITD 患者¹¹ と比較するとともに、円形脱毛症患者のうちで甲状腺関連自己抗体の陽性者と陰性者を比較検討した。

統計解析

データは特に断わりのない限り、平均値±標準偏差 (SD) で示した。対立遺伝子の分布は χ^2 検定およびフィッシャー直接確立法を用いて有意差検定を行った。統計学的有意差は、P 値が 0.05 未満と定義した。

成 績

臨床的特徴

円形脱毛症患者 110 名中、男性は 34 名、女性は 76 名であり男女比はおよそ 1 対 2 であった (表 1)。患者の最年少は 5 歳であり、最高齢は 89 歳であった。発症年齢は、0 歳から 88 歳までの各年代に分布し (男性: 2~79 歳、女性: 0~88 歳)、平均値±SD は 34.3±20.4 歳 (男性 32.2±18.0 歳、女性 35.3±21.3

歳)であった。発症年齢のピークは、女性で10歳未満(21.1%)、男性で30歳から39歳(41.2%)であった。罹病期間は0~34年間と幅広く分布しており、罹病期間の平均値は3.1±6.6年(男性:2.5±4.8年,女性:3.5±7.2年)であった(表1)。

円形脱毛症患者における自己免疫疾患合併頻度は、AITDが7.3%(バセドウ病5.5%,橋本病1.8%)

表1 円形脱毛症患者の患者背景

	総数		女性		男性	
	n=110 (%)	n=76 (%)	n=76 (%)	n=34 (%)		
発症年齢(歳)						
<10	22 (20.0)	16 (21.1)	6 (7.9)	10 (29.4)		
10-19	11 (10.0)	9 (11.8)	2 (2.6)	7 (19.4)		
20-29	15 (13.6)	11 (14.5)	4 (5.3)	7 (19.4)		
30-39	26 (23.6)	12 (15.8)	14 (38.1)			
40-49	13 (11.8)	10 (13.2)	3 (3.9)	7 (19.4)		
50-59	8 (7.3)	6 (7.9)	2 (2.6)	4 (11.4)		
60-69	9 (8.2)	7 (9.2)	2 (2.6)	5 (14.1)		
70-79	5 (4.5)	4 (5.3)	1 (1.3)	3 (8.3)		
≥80	1 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.8)		
平均*	34.3±20.4	35.3±21.3	32.2±18.0			
幅	0-88	0-88	2-79			
罹病期間(年)						
平均*	3.1±6.6	3.5±7.2	2.5±4.8			
幅	0-34	0-34	0-27			

*平均値±標準偏差

表2 円形脱毛症患者に併発する自己免疫性疾患の頻度

	総数		女性		男性	
	n=110 (%)	n=76 (%)	n=76 (%)	n=34 (%)		
自己免疫性甲状腺疾患	8 (7.3)	7 (9.2)	1 (1.3)	6 (16.7)		
バセドウ病	6 (5.5)	6 (7.9)	0 (0.0)	6 (17.6)		
橋本病	2 (1.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (2.8)		
尋常性白斑	3 (2.7)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (8.6)		
関節リウマチ	1 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.8)		
1型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
アジソン病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
悪性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		

表4 円形脱毛症患者における甲状腺関連自己抗体の陽性率

	円形脱毛症患者		健常対照者 ¹		OR	95% CI	P
	n=110	(%)	n=1818	(%)			
TRAb	47	(42.7)	22	(1.2)	60.90	34.6-107.2	1.58E-46 ²
TPOAb	32	(29.1)	210	(11.6)	3.14	2.0-4.9	1.68E-06
TgAb	32	(29.1)	403	(22.2)	1.44	0.9-2.2	0.0999

TRAb: TSH receptor antibody, TPOAb: Thyroid peroxidase antibody, TgAb: Thyroglobulin antibody

OR: odds ratio, CI: confidence interval ¹Kasagi K et al. Thyroid 19: 937-944, 2009, ²one tail

と最も多く、次いで尋常性白斑2.7%、関節リウマチ0.9%であった(表2)。1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、アジソン病、悪性貧血、乾癬については一例も合併を認めなかった(表2)。自己免疫疾患の家族歴においては、円形脱毛症が最も多く34.9%、次いでAITD 6.4%(バセドウ病4.6%、橋本病1.8%)、関節リウマチ1.8%であった(表3)。尋常性白斑、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、アジソン病、悪性貧血、乾癬については家族歴を有する患者を認めなかった(表3)。

臓器特異的自己抗体の陽性率

甲状腺自己抗体の陽性率については、円形脱毛症患者において健常対照者に比し、TRAb(42.7% vs. 1.2%, p<0.0001)と抗TPO抗体(29.1% vs. 11.6%, p<0.0001)が顕著に高頻度であり、有意差を認めた(表4)。抗Tg抗体に関しては健常対照者との間に有意差を認めなかった(29.1% vs. 22.2%, NS)(表4)。一方、膵島関連自己抗体の陽性率については、円形脱毛症患者における抗GAD抗体(3.6% vs. 2.1%, NS)、抗IA-2抗体(1.8% vs. 1.3%, NS)、IAA(0.9% vs. 1.3%, NS)は、いずれも健常対照者と同等であり差を認めなかった(表5)。

次に円形脱毛症の各自己抗体陽性者における抗体価の検討をおこなった。甲状腺関連自己抗体陽性者に関しては、抗Tg抗体については0.3~19 U/mlまで、抗TPO抗体については0.3 U/mlの低抗体価か

表3 円形脱毛症患者における自己免疫疾患の家族歴

	n=109	(%)
円形脱毛症	38	(34.9)
自己免疫性甲状腺疾患	7	(6.4)
バセドウ病	5	(4.6)
橋本病	2	(1.8)
尋常性白斑	0	(0.0)
関節リウマチ	2	(1.8)
1型糖尿病	0	(0.0)
全身性エリテマトーデス	0	(0.0)
アジソン病	0	(0.0)
悪性貧血	0	(0.0)
乾癬	0	(0.0)

表5 円形脱毛症患者における膵島関連自己抗体の陽性率

	円形脱毛症患者		健常対照者		OR	95% CI	P
	n	(%)	n	(%)			
抗GAD抗体	4/110	(3.6)	6/282*	(2.1)	1.74	0.5-6.3	0.4763
抗IA-2抗体	2/110	(1.8)	1/78**	(1.3)	1.43	0.1-16.0	>0.9999
IAA	1/110	(0.9)	2/150***	(1.3)	0.68	0.1-7.6	>0.9999

IAA: Insulin autoantibody

*Moriguchi M et al. *Metabolism* 60: 761-766, 2011

OR: odds ratio, CI: confidence interval

Kasuga AN et al. *Endocrine journal* 44: 485-491, 1997*Murayama TN et al. *Endocrine journal* 44: 43-51, 1997

ら1110 U/mlの高抗体価まで広く分布していた。TRAbは1.0~4.0 IU/lの間に集中していた(図1)。一方、膵島関連自己抗体陽性者の抗体価は、GAD抗体・抗IA-2抗体・IAAいずれも10 IU/l未満の低抗体価を示した。我々のこれまでの研究で、自己免疫性甲状腺疾患(AITD)患者における膵島関連自己抗体の陽性率は、健常対照者に比し高頻度であることを報告している¹¹ことから、円形脱毛症患者における膵島関連自己抗体価を、AITD患者における同抗体陽性者の抗体価と比較したところ、GAD抗体とIA-2抗体は有意に低抗体価であり、IAAについても低値の傾向であった(図2, GAD抗体: $P=0.008$, IA-2抗体: $P=0.03$, IAA: $P=0.09$, Mann-Whitney U test)。

遺伝子解析

HLAのアリル頻度を健常対照者および円形脱毛症患者について検討した。健常対照者群あるいは円形脱毛症患者群の少なくともいずれか一方で5%以上の頻度を示したアリル($A^*02:01$, $A^*02:06$, $A^*11:01$, $A^*24:02$, $A^*26:01$, $A^*31:01$, $A^*33:03$)に関して比較検討した。クラスIのAについては、 $A^*33:03$ アリルが円形脱毛症患者において健常対照者に比し有意に低頻度であった(3.2% vs. 9.7%, オッズ比0.30, 95% CI: 0.13-0.71, $P=0.0045$, $P_c=0.036$)。B(健常対象者あるいは円形脱毛症患者の少なくともいずれか一方で5%以上の頻度を占めたアリル: $B^*07:02$, $B^*15:01$, $B^*35:01$, $B^*39:01$, $B^*40:01$, $B^*40:02$, $B^*44:03$, $B^*51:01$, $B^*52:01$, $B^*54:01$)およびC($C^*01:02$, $C^*03:03$, $C^*03:04$, $C^*04:01$, $C^*07:02$, $C^*08:01$, $C^*12:02$, $C^*14:02$, $C^*14:03$, $C^*15:02$)については、いずれのアリルに関しても両群間で有意差を認めなかった。

HLAクラスIIのDRB1($DRB1^*01:01$, $DRB1^*04:05$, $DRB1^*04:06$, $DRB1^*08:03$, $DRB1^*09:01$, $DRB1^*13:02$, $DRB1^*15:01$, $DRB1^*15:02$), DQB1($DQB1^*03:01$, $DQB1^*03:02$, $DQB1^*03:03$, $DQB1^*04:01$, $DQB1^*04:02$, $DQB1^*05:01$, $DQB1^*$

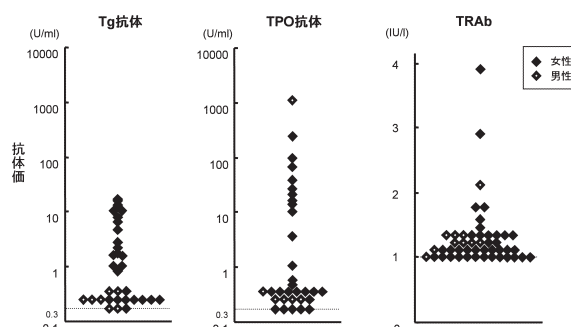


図1 円形脱毛症患者における甲状腺関連自己抗体陽性者の抗体価

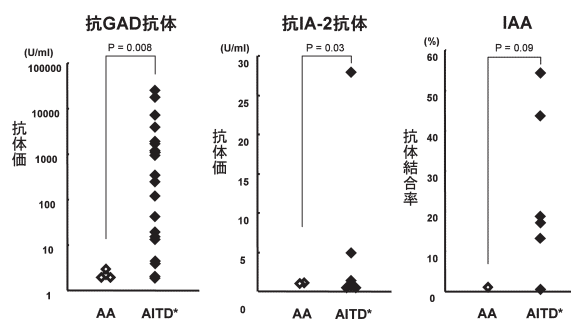
Mann-Whitney U test *Moriguchi M et al. *Metabolism* 60: 761-766, 2011

図2 円形脱毛症患者(AA)と自己免疫性甲状腺疾患(AITD)における膵島関連自己抗体価の比較。円形脱毛症患者の膵島関連自己抗体はAITD患者の抗体価に比し、有意に低値であった。

$06:01$, $DQB1^*06:02$, $DQB1^*06:04$)については、いずれのアリルに関しても両群間で有意差を認めなかった。 $DRB1$ - $DQB1$ ハプロタイプに関しては、1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプである $DRB1^*04:05$ - $DQB1^*04:01$ について円形脱毛症患者において健常対照者に比し低頻度の傾向を示した(10.5% vs. 15.7%, オッズ比0.63, 95% CI: 0.38-1.05, $P=0.0875$)。また1型糖尿病疾患抵抗性ハプロタイプである $DRB1^*15:01$ - $DQB1^*06:02$ は、円形脱毛症患者において健常対照者に比し高頻度の傾向を示した(9.5% vs. 4.5%, オッズ比2.22, 95% CI: 1.15

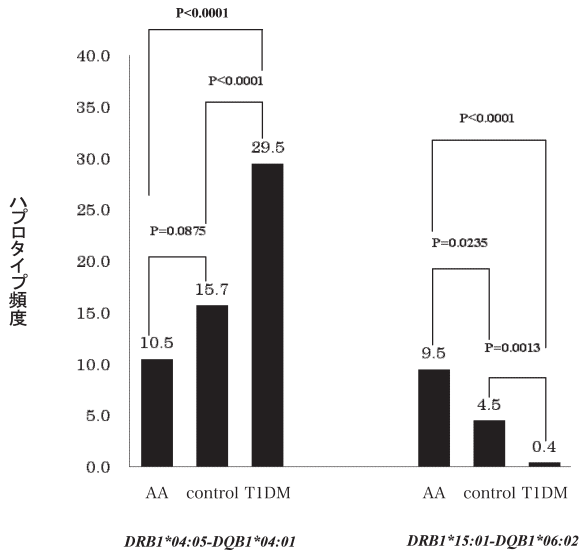


図3 円形脱毛症患者, 1型糖尿病患者, 健常対照者における1型糖尿病疾患感受性および抵抗性HLAクラスIIハプロタイプ頻度の比較

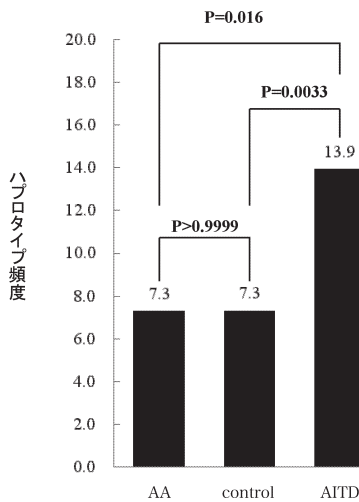


図4 円形脱毛症患者, 自己免疫性甲状腺 (AITD) 疾患患者, 健常対照者におけるAITD疾患感受性HLAクラスIIハプロタイプ (DRB1*08:03-DQB1*06:01) 頻度の比較

-4.26, $P=0.0235$). 1型糖尿病関連ハプロタイプ頻度を, 円形脱毛症患者, 健常対照者, 1型糖尿病患者¹⁰の3群で比較すると, 円形脱毛症患者における *DRB1*04:05-DQB1*04:01* ハプロタイプ頻度は1型糖尿病患者に比し有意に低頻度 (図3, 10.5% vs. 29.5%, $P<0.0001$), *DRB1*15:01-DQB1*06:02* ハプロタイプ頻度は有意に高頻度 (図3, 9.5% vs. 0.4%, $P<0.0001$) であった。

AITDの疾患感受性ハプロタイプとして我々が報告している *DRB1*08:03-DQB1*06:01*¹¹ については, 円形脱毛症患者と健常対照者の間に有意差を認めなかった (7.3% vs. 7.3%, NS) が, AITD患者

のハプロタイプ頻度¹¹と比較したところ, 円形脱毛症患者においては有意に低値を示した (図4, 13.9% vs. 7.3%, $P=0.016$).

考 察

円形脱毛症は最も有病率の高い臓器特異的自己免疫疾患の一つであるにも関わらず, 日本人における詳細な疫学研究や他の自己免疫疾患の併存率の検討, 遺伝子解析が必ずしも十分にはなされていない. 1型糖尿病を筆頭に, バセドウ病や橋本病を含むAITD, 関節リウマチなどの臓器特異的自己免疫疾患は, しばしば同一個体に併存することが知られており^{8,9}, かつ遺伝子解析においても疾患感受性遺伝子や候補遺伝子領域を共有することが報告されている⁷. これら臓器特異的自己免疫疾患の臨床的および遺伝的特徴を詳細に検討し比較することは, 複数の自己免疫疾患に共通する遺伝素因のみならず, 疾患特異的な遺伝的基盤を明らかにし, 更には各疾患に特異的な治療法の開発に寄与することが期待される. その対象疾患の一つとして, 有病率が高く, かつ標的組織への物理的接触が容易な自己免疫性皮膚疾患の解析には重要な意義があると言える.

今回の検討で円形脱毛症患者の発症年齢は30歳代をピークとして全年齢層に分布しており, 男女比は約1:2と女性において高頻度であった. 米国における報告によると, 発症年齢のピークは30歳代, 男女比は1:1.3とされ⁹, 男女比の点で我々の検討と異なっている. 別の自己免疫疾患である1型糖尿病においても欧米人と日本人で男女比に差を認めることが報告されており¹², 円形脱毛症と同様に日本人で女性の頻度が高いことは興味深い. 今回の研究が病院受診者を対象とした研究であり, 女性において脱毛による精神的負担がより強くかつ受診の時間的制約がかかりにくいことが受診率を高め, 女性の受診率が上昇した可能性は完全には否定できない. 今後, 一般集団を対象としたより詳細な疫学研究などで検討する必要がある. また家族歴に関しても, 日本人患者で円形脱毛症を有する頻度は34.9%であり, 米国の報告⁹における10.0%に比し高率であった.

円形脱毛症患者における他の自己免疫疾患の合併頻度は, AITD 7.3% (バセドウ病5.5%, 橋本病1.8%)であり, 米国における報告²と同様の傾向を示した. また甲状腺関連自己抗体の検討では, TRAb (42.7% vs. 1.2%, $p<0.0001$) と抗TPO抗体 (29.1% vs. 11.6%, $p<0.0001$) が円形脱毛症患者において健常対照者に比して有意に高頻度であった. これまでの円形脱毛症患者における甲状腺自己抗体に関

する報告では、抗 Tg 抗体と抗 TPO 抗体の陽性率が検討され、TPO 抗体が高率に陽性であるとする報告は認められるものの¹³、TRAb が著明に高率であることに関しては我々が検索し得た限りでは報告がない。このことと TRAb がバセドウ病に特異的に検出される自己抗体であることをあわせて考慮すると、本研究において円形脱毛症患者に合併する AITD の頻度が橋本病 (1.8%) よりもバセドウ病 (5.5%) が高率であることとは一致する結果といえる。

甲状腺関連自己抗体とは対照的に、円形脱毛症患者における睥島関連自己抗体の陽性率は、抗 GAD 抗体・抗 IA-2 抗体・IAA いずれも健常対照者と差を認めず(表 5)、抗体陽性者における抗体価の検討でも抗 GAD 抗体・抗 IA-2 抗体・IAA いずれも低抗体価を示した。我々は AITD における睥島関連自己抗体の陽性率が健常対照者に比し高頻度であると報告しているが¹¹、円形脱毛症患者における睥島関連自己抗体価を AITD 患者における抗体価と比較すると有意に低値(図 2、抗 GAD 抗体:P=0.008、抗 IA-2 抗体:P=0.03、IAA:P=0.09、Mann-Whitney U test)であった。本研究において、円形脱毛症に 1 型糖尿病を合併する患者が一例も認められなかったことも併せて考察すると、円形脱毛症患者に認められる毛包自己免疫は、臨床的に甲状腺自己免疫と共通性を有し、睥島自己免疫と異質性を示すことが示唆される。

2010年の円形脱毛症に対する全ゲノム関連解析の報告⁷では、非 HLA 領域のオッズ比が2.7以下であるのに対して HLA 領域のオッズ比は5.4であり、HLA 領域の発症への関与が非 HLA 領域の遺伝子に比し傑出していることを示している。そのため本研究の遺伝解析は HLA 領域に関して検討をおこなった。HLA クラス I についての関連解析では、A*33:03 が円形脱毛症と有意な関連(健常対照者9.7% vs. 円形脱毛症患者3.0%, Pc=0.02)を示すことを今回初めて見出し、円形脱毛症に対する疾患抵抗性を示すと考えられた。HLA-B および HLA-C に関しては健常対照者と円形脱毛症患者の間に有意差を認めなかった。これまで HLA クラス I との関連解析では、トルコにおける円形脱毛症患者63名を用いた検討で、HLA-A2, A24, B35 が疾患抵抗性に関与する可能性を論じた報告¹⁴、中国における192名を用いた検討で A*02, A*03, B*18, B*27, B*52, Cw*0704 が疾患感受性を示すという報告がある¹⁵。正常の毛包組織には HLA クラス I 分子は A, B, C のいずれも発現しておらず、炎症反応が生じにくい環境 (immune privilege 免疫特権) のもとに

自己免疫反応から保護されている¹⁶。しかしながら円形脱毛症患者の脱毛組織においては HLA クラス I 分子が高発現していることが確認されており、発症過程においてクラス I 分子が重要な役割を担っている可能性がある¹⁶。

HLA クラス II について、米国における関連解析で *DRB1*04:01* と *DQB1*03:01* が円形脱毛症と関連を示すことが報告されている¹⁷。*DRB1*04:01* については欧米白人の 1 型糖尿病の疾患感受性アリルと考えられているが¹⁸、日本人の一般集団において保有する頻度が 1%未満と少なく今回解析の対象となり得なかった。*DQB1*03:01* については、今回の検討では有意差を認めなかった (11.4% vs. 12.6%, NS)。AITD に関する我々の検討では、*DRB1*04:01* は同様に頻度が低く解析の対象とはなりえず、*DQB1*03:01* は健常対照者との有意差を認めていない (24.1% vs. 23.5%, NS)¹¹。本研究においては 1 型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプである *DRB1*04:05-DQB1*04:01* について円形脱毛症患者は健常対照者に比し低頻度の傾向を示し (10.5% vs. 15.7%, オッズ比0.63, 95% CI: 0.38-1.05, P=0.0875, Pc=0.7875)、抵抗性ハプロタイプである *DRB1*15:01-DQB1*06:02* は高頻度の傾向を示した (9.5% vs. 4.5%, オッズ比2.22, 95% CI: 1.15-4.26, P=0.0235, Pc=0.2115)。それぞれのハプロタイプを 1 型糖尿病患者における頻度と比較すると(図 3)、円形脱毛症では 1 型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプが有意に低頻度、疾患抵抗性ハプロタイプが有意に高頻度であった。先に、円形脱毛症患者に合併する自己免疫疾患や自己抗体の陽性率に関する臨床的検討の結果は、毛包自己免疫が睥島自己免疫と異質性を有する可能性を示していたが、HLA の関連解析による遺伝的基盤からの検討結果も同様に毛包自己免疫と睥島自己免疫の異質性を示唆している。

一方、甲状腺自己免疫については、臨床的には毛包自己免疫と強い共通性を有することが示されたが、AITD の疾患感受性ハプロタイプである *DRB1*08:03-DQB1*06:01* は円形脱毛症患者と健常対象者の間に明らかな有意差を認めなかった (7.3% vs. 7.3%, NS)。さらに *DRB1*08:03-DQB1*06:01* ハプロタイプ頻度を、円形脱毛症患者の TRAb 陽性者と陰性者と比較したところ、頻度は同等であり有意差には至っていない (6.4% vs. 7.9%, NS)。その要因の一つとして、*DRB1*08:03-DQB1*06:01* ハプロタイプが TRAb 陽性化に関与していない可能性、あるいは HLA 領域の疾患感受性への関与が 1 型糖尿病においてはオッズ比6.7と傑出して強い

のに対し¹⁹, AITD ではオッズ比1.7と他の疾患感受性遺伝子の関連と同程度で比較的弱いことが影響している点が考えられる²⁰。また今後他の AITD 疾患感受性遺伝子との関連解析を進めることにより, 毛包自己免疫と甲状腺自己免疫の共通性に関する遺伝素因が解明される可能性がある。特に, バセドウ病の疾患感受性遺伝子の一つである TSH 受容体遺伝子 (*TSHR*) が, 円形脱毛症における TRAb 陽性化と関連している可能性があり有力な候補遺伝子の一つと考えられる。別の可能性としては, 毛包組織そのものに TSH 受容体が発現しているという報告があることから²¹, 円形脱毛症では自己免疫機序による毛包破壊の結果として毛包に発現している TSH 受容体に対する抗体が出現するというメカニズムである。この仮説が正しければ, 円形脱毛症における毛包自己免疫のマーカーとして TRAb が活用できる可能性が考えられる。

円形脱毛症以外の自己免疫性皮膚疾患としては尋常性白斑の有病率が高く, 他の自己免疫疾患の合併率に関しては, 自己抗体を含めた詳細な血清学的検討はなされていないものの米国においては甲状腺疾患21.4%, 尋常性乾癬5.3%²², 本邦においては甲状腺疾患59.3%, 円形脱毛症2.5%という報告²³がなされている。尋常性白斑と AITD における共通の遺伝的基盤の可能性について論ずる報告も認められ²⁴, 今後本研究と同様の解析対象となり得ると考えられる。

本研究において円形脱毛症では, AITD を高率に合併し, 甲状腺関連自己抗体の陽性率が顕著に高いことから, 甲状腺自己免疫との強い共通性を示した。一方, 膵島自己免疫については, 1型糖尿病の合併を認めず, 膵島関連自己抗体も検出されなかったことから, 臨床的に毛包自己免疫と異質性を示すことが示された。膵島自己免疫との異質性は, HLA クラスIIハプロタイプが1型糖尿病患者と異質性を示すことから裏付けられた。以上のことから臓器特異的自己免疫疾患である円形脱毛症の併存自己免疫における標的臓器には共通性と異質性が存在することが示された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり, 本研究にご協力いただきました近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科教室実験助手の早瀬志枝女史に心より感謝いたします。

本研究の要旨は, 第84回日本内分泌学会学術総会(平成23年4月), 第61回日本体質医学会総会(平成23年10月), 第9回1型糖尿病研究会(平成23年11月), 第109回日本内科学会総会講演会(平成24年4月), 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月)にて発表した。

文 献

1. Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, Assy B, Kalish RS (1998) Autoimmune Hair Loss (Alopecia Areata) Transferred by T Lymphocytes to Human Scalp Explants on SCID Mice. *J Clin Invest* 101: 62-67
2. Safavi K (1992) Prevalence of Alopecia Areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 128: 702
3. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaqinov S, Kalish RS (2001) Melanocyte-Associated T Cell Epitopes Can Function as Autoantigens for Transfer of Alopecia Areata to Human Scalp Explants on Prkdc (scid) Mice. *J Invest Dermatol* 117: 1357-1362
4. Gilhar A, Paus R, Kalish RS (2007) Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 117: 2019-2027
5. Yang S, et al. (2004) The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol* 151: 16-23
6. Jackow C (1998) Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: Genes versus environment? *Am Acad Dermatol* 38: 418-425
7. Petukhova L, et al. (2010) Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 466: 113-117
8. Friedmann PS (1981) Alopecia areata and autoimmunity. *Br J Dermatol* 105: 153-157
9. Muller SA, Winkelmann RK, Minn R (1963) Alopecia Areata, An Evaluation of 736 Patients. *Arch Dermatol* 88: 290-297
10. Kawabata Y, et al. (2002) Asian-Specific HLA Haplotypes Reveal Heterogeneity of the Contribution of HLA-DR and -DQ Haplotypes to Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes* 51: 545-551
11. Moriguchi M, et al. (2010) Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with anti-islet autoimmunity. *Metabolism* 60: 761-766
12. Karvonen M, et al. (2000) Incidence of childhood type 1 diabetes world-wide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 23: 1516-1526
13. Kasumagić-Halilović E (2008) Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat* 16: 123-125
14. Aliaqauoqlu C, Pirim I, Atasoy M, Egerci N, Aktas A (2005) Association between alopecia areata and HLA Class I and II in Turkey. *J Dermatol* 32: 711-714
15. Xiao FL, et al. (2006) Association HLA Class I alleles with alopecia areata in Chinese Hans. *J Dermatol Sci* 41: 109-119
16. Gihar A (2010) Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial? *J Invest Dermatol* 130: 2535-2537
17. Colombe BW, Lou CD, Price VH (1999) The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4: 216-219

18. Ikegami H (2007) Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract* 77 S : S116-S121
19. Barrett JC, et al. (2009) Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 41 : 703-707
20. Chu X, et al. (2011) A genome-wide association study identifies two new loci for Graves' disease. *Nat Genet* 43 : 897-901
21. Bodó E, et al. (2009) Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 129 : 1126-1139
22. Laberge G, et al (2005) Early disease onset and increased risk of other autoimmune disease in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 18 : 300-305
23. Narita T, et al (2011) Generalized Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Japanese Patients and Their Families. *Allergol Int* 60 : 505-508
24. Spritz RA (2010) Shared Genetic Relationships Underlying Generalized Vitiligo and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid* 20 : 745-754