

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 武友 保憲

---

生 年 月 日 (昭和) 平成 57年 03月 11日

本 籍 (国籍) 和歌山県

---

学位の種類 博 士 (医 学)

学位記番号 医 第 1226号

学位授与の条件 学位規程第5条該当  
(博士の学位)

論 文 題 目

Common phenotype and different non-HLA genes in Graves'

---

disease and alopecia areata(バセドウ病と円形脱毛症に

---

おける共通の表現型と異なるnon-HLA 遺伝子)

---

審 査 委 員

(主 査)

松村 到



(副主査)

船内 正憲



(副主査)

梶 博史



(副 査)



(副 査)



学位論文受理日 平成 28 年 11 月 15 日

学位論文審査終了日 平成 29 年 1 月 26 日

## 論文内容の要旨

### 【目的】

HLA 遺伝子と non-HLA 遺伝子は自己免疫疾患の標的臓器の決定に関与する可能性がある。我々はこれまでの研究により、毛包に対する臓器特異的自己免疫疾患である円形脱毛症に合併する最も頻度の高い自己免疫疾患がバセドウ病であること、円形脱毛症の 42.7% が TSH 受容体抗体 (TRAb) 陽性であることを明らかにしてきた。さらに HLA class II ハプロタイプのうち *DRB1\*15:01-DQB1\*06:02* は、TRAb 陰性の円形脱毛症と関連を示さずに、TRAb 陽性の円形脱毛症と関連を示し、*DRB1\*15:01-DQB1\*06:02* が円形脱毛症に合併する甲状腺自己免疫に疾患感受性を示すことを報告している。そこで、我々はバセドウ病と円形脱毛症における標的臓器の臓器特異性と関連する non-HLA 遺伝子について検討することを目的とした。

### 【方法】

総計 543 名の日本人 (バセドウ病患者 235 名、円形脱毛症患者 110 名、健常対照群 211 名) を対象とした。我々はバセドウ病における円形脱毛症の合併率を初めて調査し、バセドウ病、および円形脱毛症 (TRAb 陽性者および陰性者) と non-HLA 遺伝子の遺伝的関連解析をおこなった。バセドウ病における候補 (一塩基多型) SNP は s12101261 (*TSHR*)、rs3087243 (*CTLA4*)、rs2476601 (*PTPN22*)、rs7528684 (*FCRL3*)、rs1883832 (*CD40*) を用い、円形脱毛症における候補 SNP では rs9479482 (*ULBP9*)、rs2009345 (*ULBP3*)、rs694739 (*PRDX5*)、rs1997368 (*STX17*) を用いた。

### 【結果】

バセドウ病患者における *TSHR* および *CTLA4* 遺伝子多型のマイナーアレル頻度は、健常対照群 (*TSHR*:0.285 vs 0.384、オッズ比 0.64、95%CI:0.48-0.85、 $P=0.0018$ 、 $P_c=0.0072$ 、*CTLA4*:0.177 vs 0.257、オッズ比 0.63、95% CI:0.45-0.86、 $P=0.0039$ 、 $P_c=0.016$ )、および TRAb 陽性の円形脱毛症患者 (*TSHR*:0.285 vs 0.438、オッズ比 1.95、95%CI:1.23-3.05、 $P=0.0033$ 、 $P_c:0.013$ 、*CTLA4*:0.177 vs 0.292、オッズ比 1.91、95%CI:1.16-3.13、 $P=0.0097$ 、 $P_c=0.04$ ) よりも有意に低頻度であった。円形脱毛症における *FCRL3* 遺伝子型のマイナーアレル頻度は、TRAb 陰性円形脱毛症患者より TRAb 陽性円形脱毛症患者で高頻度である傾向を示した (*FCRL3*:オッズ比 1.87、95%CI:1.09-3.23、 $P=0.024$ )。 *PTPN22* 遺伝子多型は、既報通り日本人において多型を認めず、*CD40*、*ULBP9*、*ULBP3*、*PRDX5*、*STX17* に関してはバセドウ病、円形脱毛症ともに有意な関連は得られなかった。

### 【考察】

本研究は、バセドウ病と円形脱毛症の表現型に強い関連が観察されるという我々の仮説を支持するものであり、甲状腺と毛包に対する自己免疫反応に共通の病因学的基盤があることを示唆している。我々のこれまでの研究と本研究を併せて考察すると、バセドウ病と円形脱毛症における共通の表現型は主に HLA class II ハプロタイプである *DRB1\*15:01-DQB1\*06:02* と関連し、non-HLA 遺伝子である *TSHR* と *CTLA4* はバセドウ病と関連を示し、円形脱毛症と明らかな関連を認めないことから、バセドウ病における甲状腺自己免疫と関連すると考えられた。

### 【結論】

non-HLA 遺伝子である *CTLA4* および *TSHR* は、バセドウ病の疾患感受性遺伝子であり、バセドウ病と円形脱毛症における表現型の共通性に関与する主要因ではないことが示唆された。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	2016年10月31日 公表 (DOI : 10.1016/j.humimm.2016.10.019)	博士學位論文  Human Immunology  2016年10月31日 online掲載
	Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata	
	全文	

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

【目的】HLA遺伝子とnon-HLA遺伝子は自己免疫疾患の標的臓器決定に関与する可能性がある。著者らはこれまで、毛包に対する臓器特異的自己免疫疾患である円形脱毛症(AA)に合併する最も頻度の高い自己免疫疾患がバセドウ病(GD)であること、AAの42.7%がTSH受容体抗体(TRAb)陽性であることを明らかにしてきた。さらにclass II HLA ハプロタイプのうちDRB1\*15:01-DQB1\*06:02はTRAb陽性AAと関連を示し、AAに合併する甲状腺自己免疫に疾患感受性を示すことを報告している。そこで、著者らはGDとAAにおける標的臓器決定と関連するnon-HLA遺伝子について検討することを目的とした。

【方法】総計543名の日本人(GD235名、AA110名、健常対照群211名)を対象とした。GDにおけるAAの合併率を調査し、GDおよびAAとnon-HLA遺伝子の関連解析をおこなった。GDの候補SNP(一塩基多型)はrs12101261(TSHR), rs3087243(CTLA4), rs2476601(PTPN22), rs7528684(FCRL3), rs1883832(CD40)、AAの候補SNPはrs9479482(ULBP6), rs2009345(ULBP3), rs694739(PRX5), rs1997368(STX17)を用いた。

【結果】TSHR およびCTLA4多型のマイナーアレル頻度は、健常対照群(TSHR: 0.285 vs 0.384, オッズ比[95%CI]: 0.64 [0.48-0.85],  $P_c=0.0072$ , CTLA4: 0.177 vs 0.257, オッズ比[95%CI]: 0.63 [0.45-0.86],  $P_c=0.016$ )、およびTRAb陽性AA患者(TSHR: 0.285 vs 0.438, オッズ比[95%CI]: 1.95 [1.23-3.05],  $P_c=0.013$ , CTLA4: 0.177 vs 0.292, オッズ比[95%CI]: 1.91 [1.16-3.13],  $P_c=0.04$ )よりも有意に低頻度であった。PTPN22多型は、既報通り日本人において多型を認めず、CD40、ULBP6、ULBP3、PRDX5、STX17に関してはGD、AAともに有意な関連は認めなかった。

【考察】本研究は、GDとAAの表現型に強い関連を認めるといふ著者らの仮説を支持し、甲状腺と毛包に対する自己免疫反応に共通の病因学的基盤があることを示唆している。著者らのこれまでの研究を併せて考察すると、GDとAAにおける共通の表現型は主にclass II HLA ハプロタイプ(DRB1\*15:01-DQB1\*06:02)と関連し、non-HLA遺伝子のうちTSHRとCTLA4はGDとのみ関連し、甲状腺自己免疫を合併するAAには関連しないと考えられた。

【結論】non-HLA遺伝子であるCTLA4とTSHRはバセドウ病とのみ関連し、バセドウ病と円形脱毛症における表現型の共通性に関与する主要因ではないことが示唆された。

### 2) 審査結果の要旨

本研究は、バセドウ病と円形脱毛症の相互関係を明らかにするとともに、両者の臓器特異性と関連するnon-HLA遺伝子を検討したものである。武友保憲らはこれまで、円形脱毛症に高率にバセドウ病が合併し、円形脱毛症の約4割がTRAb陽性を示すことから、両者の表現型に共通性があること、またclass II HLAハプロタイプが両者の共通性に関わることを報告してきた。本研究では、まずバセドウ病の側から見ても円形脱毛症が高頻度に合併することを示し、両者の表現型における共通性が強固であることを明らかにした。次いで、両疾患それぞれのnon-HLA遺伝子との関連を検討した結果、TSHRとCTLA4はバセドウ病とのみ関連し、TRAb陽性円形脱毛症とは関連を認めないことから、両遺伝子は円形脱毛症に合併する甲状腺自己免疫とは関連しないこと、即ち両疾患における表現型の共通性に関連する主要因ではないことが示された。





本学位論文は池上博司教授が指導したものであり、指導教授はその提出を承認している。臓器特異的自己免疫疾患における標的臓器決定機序の解明ならびに疾患の予知・予防に資する本論文の内容は、専攻の学術分野における独創的研究であり、また申請者には専攻分野の研究を指導する能力があることから、学位に値するものと考えた。審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会(平成29年1月14日)での審査を行った結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。

3) 最終試験の結果: 合格

4) 学位授与の可否: 可

## 博士学位論文最終試験結果の報告書

平成 29年 01月 /6日

審査委員	主査	松村 列	
	副主査	船内 正憲	
	副主査	梶 博史	
	副査		
学位申請者氏名	武友 保憲		
論文題目	<p>Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata</p> <p>(バセドウ病と円形脱毛症における共通の表現型と異なるnon-HLA 遺伝子)</p>		
要旨	<p>本研究は、バセドウ病と円形脱毛症に疾患感受性に対するnon-HLA領域の関与を明らかにし、バセドウ病および円形脱毛症の疾患感受性遺伝子の研究の発展・発症のメカニズム解明に寄与するものである。公聴会において以下のような質問がなされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バセドウ病で円形脱毛症の合併率が13.8%あったが、これまで同様の報告はあったか。一般的にどれくらいの値が妥当であるのか。</li> <li>・どのような基準で健常対照者を選定したか。</li> <li>・TSHRがバセドウ病のみ関連があったという結果であったが、バセドウ病と円形脱毛症の病態機序にはどのような関連があるか。</li> <li>・バセドウ病の平均罹病期間が約10年と長い結果であったが、それが結果に影響した可能性は。</li> <li>・今回はTRAbに関して調べているが、他の自己抗体に関しては調べているか。</li> <li>・バセドウ病と円形脱毛症で見られたTRAbの力価には差はあったのか。</li> <li>・円形脱毛症で毛包にTSHレセプターが発現していると報告があるが、抗原性に共通しているか免疫性に共通しているか。</li> <li>・有意差水準が<math>P &lt; 0.05</math>としているが多重検定の有意水準として妥当か。</li> <li>・バセドウ病とTRAb陽性円形脱毛症のDRB1*15:01-DQB1*06:02のハプロタイプ頻度に有意差はなかったか。</li> <li>・バセドウ病、円形脱毛症においてDRB1*15:01-DQB1*06:02の保有の有無でTSHR、CTLA4のアリル頻度に差はなかったか。HLA遺伝子とnon-HLA遺伝子の相互作用に関してはどう考えるか。</li> </ul> <p>これらの質問事項全てに武友君は的確に回答した。 審査委員（主査・副主査）は本学位論文が論文提出者の研究成果であることを確認した。 研究の意義、研究方法、研究結果の解釈、ならびに考察力が評価され、総合的に最終試験に合格と認められた。</p>		