

【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 も関与している可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (HLA) のクラスⅠおよびクラスⅡの両領域が自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) の疾患感受性に及ぼす影響を日本人において検討したものである。HLA は AITD の主要な遺伝因子の一つであり、民族により関与するアリルに相違が認められるものの、HLA 領域と AITD 疾患感受性との関連は民族を超えて認められている。最近、欧米白人において、クラスⅠ領域の C がクラスⅡ領域とは独立して AITD 疾患感受性に関与しているとの報告がなされた。しかしながら、日本人においては、クラスⅠ領域とクラスⅡ領域がどのように AITD 疾患感受性に関わっているかについての詳細は明らかにはなっていなかった。本研究は、日本人において、AITD の疾患感受性に HLA クラスⅡが関与すること、さらにクラスⅡ領域とは独立してクラスⅠ領域の B および C も疾患感受性に関与している可能性があることを明らかにした。これらの知見は、AITD 疾患感受性遺伝子の研究の発展に寄与するとともに AITD 発症のメカニズム解明のために意義あるものであると考える。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会 (平成 25 年 2 月 6 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。

氏 名	ばく ちゅう よし 朴 忠 勇
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1118 号
学位授与の日付	平 成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条
学位論文題目	円形脱毛症に併存する甲状腺および睥島自己免疫に関する臨床的・遺伝的研究
論文審査委員 (主 査)	教 授 池 上 博 司
(副主査)	教 授 楠 進
(副主査)	教 授 宮 澤 正 顯

論文内容の要旨

【目的】

円形脱毛症は毛包に対する臓器特異的自己免疫疾患であり、自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) や1型糖尿病と同様、しばしば他の自己免疫疾患を合併することが報告されている。しかしながらこれまで、円形脱毛症に併存する AITD や1型糖尿病に関する臨床的・遺伝的検討は必ずしも充分になされていない。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などを含む臨床的背景、また群馬自己免疫および甲状腺自己免疫に関する血清学的な検討、さらに遺伝的背景について解析した。

【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 について遺伝子型を決定し健常対照者と比較した。

【結果】

円形脱毛症に合併する自己免疫疾患は、AITD が 7.3% (バセドウ病 5.5%、橋本病 1.8%)、尋常性白斑 2.7%、関節リウマチ 0.9%であった。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、乾癬は合併を認めなかった。円形脱毛症患者は健常対照者に比し、Tg 抗体、IA-2 抗体、IAA、GAD 抗体の陽性率は同等であったが、TPO 抗体 (29.1% vs. 11.6%, $P<0.001$)、TRAb (42.7% vs. 1.2%, $P<0.001$) の陽性率は高値を示した。抗体価の比較では GAD 抗体、IA-2 抗体、IAA はいずれも健常対照者と同等であった。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った (3.2% vs. 9.7%, $P=0.036$)。また円形脱毛症患者は1型糖尿病患者に比し $DRB1^*04:05-DQB1^*04:01$ は低頻度 (10.5% vs. 29.5%, $P<0.0001$)、 $DRB1^*15:01-DQB1^*06:02$ は高頻度であった (9.5% vs. 0.4%, $P<0.0001$)。

【考察】

円形脱毛症には甲状腺自己免疫を高率に合併するが、群馬自己免疫の合併は健常者と同等であること、遺伝子解析では円形脱毛症は1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプが低頻度であり、疾患抵抗性ハプロタイプが高頻度であるという結果から、円形脱毛症が自己免疫性甲状腺疾患と臨床的に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。

【結論】

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。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	平成25年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第38巻 第1, 2号
	公表内容	平成25年 月 日 発行予定
	全文と要約	

論文審査結果の要旨

【目的】

円形脱毛症は毛包に対する臓器特異的自己免疫疾患であり、自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) や1型糖尿病と同様、しばしば他の自己免疫疾患を合併することが報告されている。しかしながらこれまで、円形脱毛症に併存するAITD や1型糖尿病に関する臨床的・遺伝的検討は必ずしも充分になされてはいない。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などを含む臨床的背景、また膵島自己免疫および甲状腺自己免疫に関する血清学的な検討、さらに遺伝的背景について解析した。

【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* について遺伝子型を決定し健常対照者と比較した。

【結果】

円形脱毛症に合併する自己免疫疾患は、AITD が7.3% (バセドウ病5.5%、橋本病1.8%)、尋常性白斑2.7%、関節リウマチ0.9%であった。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、乾癬は合併を認めなかった。円形脱毛症患者は健常対照者に比し、Tg 抗体、IA-2 抗体、IAA、GAD 抗体の陽性率は同等であったが、TPO 抗体 (29.1% vs. 11.6%, $P<0.001$)、TRAb (42.7% vs. 1.2%, $P<0.001$) の陽性率は高値を示した。抗体価の比較ではGAD 抗体、IA-2 抗体、IAA はいずれも健常対照者と同等であった。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 **33:03* が有意に低頻度であった (3.2% vs. 9.7%, $P=0.036$)。また円形脱毛症患者は1型糖尿病患者に比し *DRB1*04:05-DQB1*04:01* は低頻度 (10.5% vs. 29.5%, $P<0.0001$)、*DRB1*15:01-DQB1*06:02* は高頻度であった (9.5% vs. 0.4%, $P<0.0001$)。

【考察】

円形脱毛症には甲状腺自己免疫を高率に合併するが、膵島自己免疫の合併は健常者と同等であること、遺伝子解析では円形脱毛症は1型糖尿病の疾患感受性ハプロタイプが低頻度であり、疾患抵抗性ハプロタイプが高頻度であるという結果から、円形脱毛症が自己免疫性甲状腺疾患と臨床的に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。

【結論】

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。

論文審査の結果の要旨

本研究は、円形脱毛症患者における他の自己免疫疾患の合併率や家族歴、また甲状腺および膵島自己免疫の併存を血清学的に検討、さらにHLA領域の詳細な遺伝子解析を加えることにより、毛包特異的自己免疫疾患である円形脱毛症の臨床的・遺伝的特徴を明らかにしたものである。円形脱毛症患者において自己免疫性甲状腺疾患を合併する患者が高率であること、甲状腺関連自己抗体の陽性者が高率であること、1型糖尿病の合併を認めず、膵島関連自己抗体の陽性者および抗体価は健常対照者と同程度であること、遺伝的にも1型糖尿病とは異質性を示すことが示された。以上より、本論文は毛包、甲状腺および膵島をそれぞれ標的とする臓器特異的自己免疫に関する共通性と異質性を臨床的・遺伝的に解明することによって、標的臓器に特異的な遺伝的基盤を明らかにし、発症予知ならびに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研究内容であるといえる。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会 (平成25年1月30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。