

	かいべ まみこ
氏 名	海 部 真美子
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1710号
学位授与の日付	平成19年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Studies on the Human Leukocyte Antigens in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in a Japanese Population-Possible Susceptibility of HLA-A11 and-DRB1*0403 to Patient Population with Polycystic Ovary Syndrome (日本人における多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)とヒト主要組織適合性抗原系(HLA)との関連性に関する研究—HLA-A11およびHLA-DRB1*0403がPCOSに対する疾患感受性を有する可能性)
論文審査委員	主査 教授 味 岡 洋 一 副査 教授 田 中 憲 一 副査 教授 木 南 凌

博士論文の要旨

目的：多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome, 以下 PCOS)は稀発月経、多毛、無排卵性不妊症などの原因となる重要な疾患であるが、その発症機序は不明である。一方、ヒト主要組織適合性抗原系(HLA)は豊富な多型性を有し、種々の疾患との関連性が指摘されている。PCOS の発症には、21 水酸化酵素の活性低下が関与すると考えられており、この酵素の構造遺伝子がヒト第6番染色体短腕の HLA 遺伝子領域に存在することから、PCOS と HLA との関連性が指摘され、欧米では報告が散見される。しかし、日本人における両者の関連性に関する報告は認められない。そこで、本研究においては、日本人における PCOS と HLA との関連性の有無を明らかにすることを目的とした。

方法：71名の PCOS の患者を対象とした。PCOS の診断は1) 超音波断層法検査により卵巣に多嚢胞パターンが認められる2) 稀発月経、無月経などの月経異常が認められる3) 内分泌検査により LH/FSH 比が1以上である、の3点を満たす症例とした。HLA-A, -B, -C は微小細胞障害性試験によりその型を判定し、HLA-DRB1についてはPCR-RFLP法によるDNAタイピング法を用い判定した。すなわち、末

稍血単核球より抽出した DNA を用い、HLA-DRB1 のアロ多型性を有する領域を 7 種類のプライマーで増幅した。増幅の認められた遺伝子産物を規定の制限酵素で切断し、電気泳動による切断片長多型により HLA-DRB1 遺伝子型を判定した。HLA-A, -B, -C については PCOS 症例 56 例、一般人（コントロール群）237 例について解析し、HLA-DRB1 遺伝子型については PCOS 症例 68 例、一般人 292 例について解析し、各型の保有率を両群間で比較した。いずれの検討も同意を得て実施した。推計学的解析はカイ二乗検定あるいは Fisher の直接確率法を用い、Svejgaard の方法による修正 P 値も求めた。また、95%信頼限界を伴う Odds 比を求めた。

成績：HLA-A 抗原型の保有率については、PCOS 群において HLA-A11 が 28.6%、コントロール群において 15.6%であり、PCOS 群において有意に高率であった（ $P<0.05, P_c>0.05$ 、Odds 比；2.16、95%信頼限界；1.09- 4.26）。HLA-B 抗原型の保有率については、PCOS 群において HLA-B39 が 0%、コントロール群において 10.1%であり、PCOS 群において有意に低率であった（ $P<0.05, P_c>0.05$ 、Odds 比計算できず）。HLA-C 抗原型については両群間に有意の差は観察されなかった。HLA-DRB1 遺伝子型の保有率については、PCOS 群において HLA-DRB1*0403 が 14.7%、コントロール群において 6.2%であり、PCOS 群において有意に高率であった（ $P<0.05, P_c>0.05$ 、Odds 比；2.63、95%信頼限界；1.15- 5.98）。

考察：ヒト主要組織適合抗原系である HLA は各種疾患特に自己免疫疾患との関連性があることが指摘され、また遺伝的要因を有する疾患との関連性も指摘されている。PCOS の発症に遺伝的要因が関与することは 40 年以上前から指摘されており、欧米では PCOS と HLA との関連性が解析され、HLA-DRW6 あるいは DQA1*0501 が疾患感受性を有すること、DR7 が疾患抵抗性を有することなどが報告されている。これに対し本邦では PCOS と HLA との関連性に関する解析はほとんど認められず、今回の研究によりその関連性を解析した。この結果、HLA-A11 および HLA-DRB1*0403 が PCOS に対し、疾患感受性を有し、HLA-B39 が疾患抵抗性を有する可能性が示唆された。欧米からの報告との違いについては人種差が影響しているものと判断される。HLA と、ある疾患の関連性についてはいくつかの解釈がなされているが、自己免疫疾患等では、疾患感受性を有する HLA 抗原分子が提示する抗原断片に対し交差反応を生ずる結果自己抗体等が産生されるという説が有力である。一方、HLA と連鎖不平衡を有する遺伝子がある疾患の発症に関与する可能性も指摘されている。PCOS の一部の発症に関与すると考えられている 21 水酸化酵素の遺伝子多型、HLA と PCOS との関連性に関する報告も認められ、21 水酸化酵素の特定の mutation と HLA の関連性が指摘されている。今回の検討では、21 水酸化酵素の遺伝子多型との関連性は解析対象としていないが、今後、症例数を増やすとともに、このような観点からの解析が重要であるものと判断している。

(論文審査の要旨)

PCOS (polycystic ovary syndrome, 多のう胞性卵巣症候群)は稀初月経、多毛、無排卵性不妊症などの原因となる疾患である。その発生機序は不明であるが、21水酸化酵素の活性低下が関与していると考えられている。この酵素の構造遺伝子はヒト6番染色体短腕のHLA遺伝子領域に存在することから、欧米ではPCOSとHLAとの関連性が指摘されている。本研究では日本人PCOS71例を対象にHLA-A, B, Cの型を一般人237例と比較した。

HLA-A, B, Cは微小細胞障害試験により、HLA-DRB1についてはPCR-RFLP法によるDNAタイピング法で型を判定した。PCOS群はコントロール群に比べHLA-A11とHLA-DRB1*0403の保有率が有意に高く、HLA-B39が有意に低かった。これらのことから、HLA-A11およびHLA-DRB1*0403がPCOSに対して疾患感受性を有し、HLA-B39が疾患抵抗性を有する可能性が示唆された。

以上より本研究は、日本人PCOSとHLAとの関連性の有無を明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。