

内因性ぶどう膜炎における properdin factor B polymorphism —HLA 抗原との関連性—

東京女子医科大学眼科学教室 (主任: 内田幸男教授)

大学院生 島川真知子
シマカワ マチコ

(受付 昭和56年1月6日)

Genetically Determined Polymorphism of Properdin Factor B(Bf) and HLA Relations in Endogenous Uveitis

Machiko SHIMAKAWA, M.D.

Department of Ophthalmology (Director: Prof. Yukio UCHIDA)
Tokyo Women's Medical College

Immunogenetic approaches are being made an attempt to clarify the causes of various kinds of diseases since the correlation between HLA antigen and the sensitivity of diseases has been attracting our attention in recent years.

On the other hand, it is known that genetic polymorphism does exist in such complement proteins as C4, C2, C3, C6 and C8, and that it also exist in properdin factor B (Bf), participating in an alternative pathway. It is assumed that a gene governing Bf phenotype is genetically linked with HLA-B locus in a major histocompatibility complex. The following are the results of this study on these relations in patients with endogenous uveitis.

1. Bf typing

1) No variants had existed in 225 Japanese subjects whose allelic frequencies were Bf^S 0.836 and Bf^F 0.164. No significant difference was recognized in all patients with uveitis when compared with the control.

2) When the patients with uveitis were classified by the type of diseases, more SS type were noted but no FF type was found in the patients with non-granulomatous uveitis, while more patients with granulomatous uveitis tended to develop Bf^F.

2. HLA typing

1) No specificity was recognized in the frequencies of the development of HLA antigen in all patients with uveitis as compared with that of the control.

2) HLA-B27 antigen was observed more frequently in non-granulomatous uveitis when the frequency of HLA antigen was determined through classifying the patients into the granulomatous and

non-granulomatous groups of uveitis.

3) When classified by diseases, the patients with Behçet's disease, particularly a perfect type, showed a higher ratio of retaining HLA-B5 antigen than that of the control. HLA-B27 antigen was noted in the patients with acute anterior non-granulomatous uveitis in a frequency as high as 22.2%; HLA-B5 antigen was also recognized in a number of patients with Sarcoidosis.

4) As for HLA-haplotype, HLA-A2-B5 and A9-B5, were more frequently detected in Behçet's disease. Although a haplotype of HLA-A2-B27 was found in more patients with acute anterior non-granulomatous uveitis, no specific haplotype correlated with the other diseases was detected.

3. Correlations between Bf-phenotype and HLA antigen

1) HLA-B27-Bf^F was correlated with non-granulomatous uveitis, and particularly closely correlated with acute anterior non-granulomatous uveitis, while there was a disequilibrium in a linkage between HLA-B12-Bf^F and granulomatous uveitis.

2) HLA-A2-B5-Bf^S was associated with the correlation between HLA-haplotype and Bf-phenotype in the patients with Behçet's disease, but HLA-A2-B27-Bf^F was markedly linked with acute anterior nongranulomatous uveitis.

I. はじめに

組織適合抗原は臓器移植のさいに、拒絶反応の原因となる抗原として移植免疫の領域で、主に研究が進められてきた¹⁾。最近、この主要組織適合抗原を支配する遺伝子領域である major histocompatibility complex (以下 MHC) における遺伝的構造の解析がされ、移植のみでなく、免疫応答の発現やその制御に、重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。ヒトの組織適合抗原である HLA 抗原は、第 6 染色体短腕上に存在し、現在のところ HLA-A, B, C, D および DR よりなる 5 つの遺伝子座で支配されていることが判明している。これらはヒトの疾患感受性支配遺伝子の検索において、重要な genetic marker と認識され、HLA 抗原と疾患の相関が注目されている²⁾。

一方、補体蛋白の第四成分 (C4)、第二成分 (C2)、第三成分 (C3)、第六成分 (C6)、第八成分 (C8)、などに遺伝的多型現象のあることが、わかってきた³⁾。Alternative pathway に関与する properdin factor B の glycine rich β -glycoprotein (以下 Bf) などにも genetic polymorphism の存在が知られている^{4) 5) 6) 7)}。これらは high voltage agarose gel electrophoresis により、Bf^S と Bf^F の

二つの common alleles と、variants allele に分かれ、その phenotype は、常染色体対立遺伝子により決定づけられることが family study によりわかっている⁴⁾。またこれらの遺伝子座である Bf locus は、MHC の中で HLA-B locus と genetic linkage のあることが、推定されている⁸⁾。

臨床的には多くの疾患で、特定の HLA 抗原との相関が指摘されている。眼科領域でも、免疫反応の関与が大きいと考えられるぶどう膜炎において、HLA 抗原との関連が論じられている。Behçet 病患者において HLA-B5 抗原保有率が高く⁹⁾、サルコイドーシスには HLA-B7 と B12 抗原^{10) 11)}が、原田病や交感性眼炎では HLA-DRW4 \times 7 抗原との間に、強い相関が認められている。しかし、HLA 抗原は、抗原特異性頻度に著しい人種差がみられ、白人で高頻度な HLA-B27 抗原と、非肉芽性急性前部ぶどう膜炎との相関¹²⁾は、本邦では明らかにされていない。また免疫応答に重要な役割を演ずる補体および補体関連因子の遺伝子と、HLA 抗原との関係を調べた報告は、本邦ではない。

本報告は、各種内因性ぶどう膜炎患者を対象として、これらの関係を検討する目的で行なつたも

ので、補体系因子の中でも HLA-B locus と関連の深い Bf locus に焦点をおいて、両者の相関を検索した。

II. 対象および方法

1. 検査対象

対象はすべて日本人を使用した。内因性ぶどう膜炎患者161名と、眼症のない Behçet 病患者6名を加え、計167名の疾患別の性、年齢構成は表1のごとくである。Behçet 病患者は厚生省班会議の基準に従い、完全型、不全型、疑わしい型の病型に分類した。またサルコイドーシスは特徴ある眼所見に加え、両側肺門リンパ節腫脹があり、かつ生検または Kveim 反応陽性者を対象とした。非肉芽性急性前部ぶどう膜炎とは、急性に発症する前部ぶどう膜炎で、虹彩結節や角膜後面羊脂様沈着物の認められない滲出性炎で、眼底所見を欠くか、あつても静脈拡張をみとめる程度のもをさし、6週間以内に消炎するものとした。緩慢に発症したもの、または発症が急性でも6週間以上にわたり、遷延化した非肉芽性炎症は、非肉芽性慢性ぶどう膜炎とした。この中には、前部ぶどう膜炎のみでなく、後部ぶどう膜炎も含めた。

コントロールには、非血縁健康成人を選び、HLA typing は60名に行ない、Bf typing は71名

表1 対象

病 型	例数 (名)	男 (名)	女 (名)	平均年齢 (才)
Behçet 病	54	29	25	36.3才
{ 完全型 { 不全型 { 眼症のある疑わしい型 { 眼症のない疑わしい型	24	11	13	33.7才
	19	13	6	38.2才
	5	4	1	40.0才
	6	1	5	37.3才
サルコイドーシス	18	4	14	40.0才
原田病	6	3	3	39.0才
結核性ぶどう膜炎	10	1	9	39.3才
小児ぶどう膜炎	2	0	2	14.5才
Posner-Schlossman症候群	2	1	1	43.0才
梅毒性ぶどう膜炎	1	1	0	46.0才
非肉芽性急性前部ぶどう膜炎	45	20	25	35.2才
非肉芽性慢性ぶどう膜炎	9	5	4	38.6才
その他の肉芽性ぶどう膜炎	20	6	14	39.5才

を対象とした。

2. 検査方法

(1) Bf typing

被検血清：早朝空腹時に採血した被検血液は、採血後30分室温に放置、その後30分間4°Cに保ち、ただちに3,000回転15分間遠沈後血清分離し、使用時まで-75°Cに保存した。

方法：Teisberg¹³⁾ の high voltage agarose gel electrophoresis に準じた方法で、被検血清を20 volt/cm の条件下で2時間30分泳動後、その gel plate の Bf 領域に抗 C₃ proactivator serum (Behring werke 社製) を重層し、immunofixation を行なつてから、coomassie brilliant blue で染色した。

実験操作：実験は DESAGA 社の電気泳動装置を用い、これに循環サーモスタット式冷却装置を接続させて、実験中は泳動槽の温度を4°Cに保ち、高電圧操作による蛋白の熱変性を防いだ。

Typing：Alper⁴⁾らに従い、陰極に近い側からそれぞれ SS型、SF型、FF型と命名した。同一対象について少なくとも2回 typing を行ない、再現性を全例について確認した。

(2) HLA typing

Amos の lymphocytotoxic microtechnique で行なつた。用いた抗血清は、A locus では A1, A2, A3, A9, A10, A11, AW19, AW30, AW31, AW33, B locus では B5, B7, B8, B12, B13, B15, B27, B40, BW22, BW54である。

統計処理は Fisher の方法で行ない、これに Yates の補正を加えた。

III. 結 果

1. Bf typing

Bf phenotype は、図1のごとく gel plate の陰極側から SS型、SF型と、FF型とに typing された。

(1) 日本人における Bf polymorphism

ぶどう膜炎患者154名と、正常コントロール71名、計225名の結果は以下に示した。

SS型が最も多く156名(69.3%)に検出され、以下 SF型64名(28.4%)、FF型5名(2.2%)

表2 ぶどう膜炎患者における病型, 疾患別 Bf phenotype の出現頻度

病型	疾患	Bf phenotype			allele frequencies	
		SS	SF	FF	Bf ^S	Bf ^F
非肉芽性ぶどう膜炎	Behçet病 (n=50)	35	15	0	0.850	0.150
	非肉芽性急性前部ぶどう膜炎 (n=39)	28	11	0	0.859	0.141
	非肉芽性慢性ぶどう膜炎 (n=8)	6	2	0	0.875	0.125
	合計 (n=97)	69	28	0	0.856	0.144
肉芽性ぶどう膜炎	サルコイドーシス (n=18)	11	6	1	0.778	0.222
	その他の肉芽性ぶどう膜炎 (n=39)	26	11	2	0.808	0.192
	合計 (n=57)	37	17	3	0.798	0.202

で variants は存在しなかつた. これらの allele frequency は Bf^S 0.836, Bf^F 0.164であつた.

(2) ぶどう膜炎患者の Bf polymorphism

全ぶどう膜炎患者154名の Bf phenotype は SS 型106名 (68.9%), SF 型45名 (29.2%), FF 型3名 (1.9%) であり, コントロール71名では SS 型50名 (70.4%), SF 型19名 (26.8%), FF 型2名 (2.8%) で, これらの間に有意差をみとめなかつた. また, allele frequencies においても, 全ぶどう膜炎患者では Bf^S 0.834, Bf^F 0.166で

表3 全ぶどう膜炎患者の HLA-typing (%)

HLA-A Locus	ぶどう膜炎 (n=161)	コントロール (n=60)	HLA-B Locus	ぶどう膜炎 (n=161)	コントロール (n=60)
A 1	1.9	0	B 5	50.0	43.3
A 2	46.3	31.7	B 7	8.8*	20.0
A 3	2.5	5.0	B 8	0	1.7
A 9	45.6	50.0	B 12	11.3	20.0
A 10	17.5	23.3	B 13	1.9	1.7
A 11	15.6	21.7	B 15	16.3	15.0
A 26	6.3	3.3	B 27	6.9	1.7
AW 19	3.8	1.7	B 40	31.9	18.3
AW 30	0	1.7	BW 22	3.1	1.7
AW 31	0.6	3.3	BW 54	3.8	10.0
AW 33	3.1	3.3			

* : $\chi^2 = 5.30, p < 0.025$

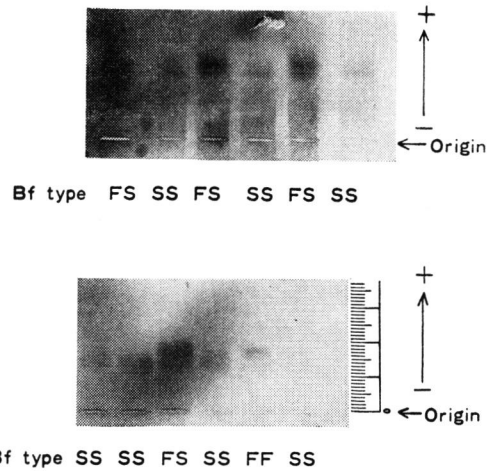


図1 Properdin factor B (Bf) polymorphism

あり, コントロールでは Bf^S 0.838, Bf^F 0.162 で, 有意差がなかつた.

つぎにぶどう膜炎を病型, 疾患別に分けて Bf phenotype と allele frequencies を検討したのが表2である. Behçet病, 非肉芽性急性前部ぶどう膜炎, 非肉芽性慢性ぶどう膜炎には SS 型が多く, その allele frequency はいずれも0.85以上であり, FF 型は存在しなかつた. 肉芽性ぶどう膜炎でも SS 型が多かつたが, FF 型が3例あり, Bf^F は非肉芽性ぶどう膜炎より多い傾向にあつたが有意の差はなかつた.

表4 病型別の HLA-typing (%)

HLA-A Locus	非肉芽性 ぶどう膜炎 (n=103)	肉芽性 ぶどう膜炎 (n=58)	HLA-B Locus	非肉芽性 ぶどう膜炎 (n=103)	肉芽性 ぶどう膜炎 (n=58)
A1	0	5.2	B5	56.8*	43.1
A2	49.0	41.4	B7	7.8	10.3
A3	2.9	1.7	B8		0
A9	52.9	50.0	B12	7.8	17.2
A10	19.6	13.8	B13	2.0	1.7
A11	14.7	17.2	B15	13.7	20.7
A26	5.9	6.9	B27	10.8**	0
AW19	5.9	0	B40	29.4	36.2
AW30	0	0	BW22	2.0	5.2
AW31	0	1.7	BW54	2.0	6.9
AW33	2.9	3.4			

* : コントロールとの間 $x^2 = 6.42$, $p < 0.025$ ** : コントロールとの間 $x^2 = 4.58$, $p < 0.05$ ** : 肉芽性ぶどう膜炎との間 $x^2 = 6.70$, $p < 0.01$

2. HLA typing

(1) ぶどう膜炎患者の HLA typing

内因性ぶどう膜炎患者161名とコントロール60名の HLA 抗原出現頻度は表3のごとくである。従来日本人に多いとされる HLA-A2, A9, B5 抗原がいずれも高頻度に出現したが、ぶどう膜炎患者を全部総合すると、コントロールより有意に出現頻度の高い疾患は、検出されなかつた。HLA-B7 抗原がコントロールとくらべ、少なかつた。

(2) ぶどう膜炎の病型別 HLA 抗原出現頻度
ぶどう膜炎を肉芽性ぶどう膜炎と非肉芽性ぶどう膜炎の二病型に大別し、コントロールの HLA 抗原出現頻度と比較したのが表4である。HLA-A locus には、これら病型との間に有意の相関を示す抗原はなかつたが、B locus では HLA-B5 抗原が非肉芽性ぶどう膜炎においてコントロールとくらべ、高頻度に出現した ($p < 0.025$)。HLA-B27 抗原は、非肉芽性ぶどう膜炎に10.8%と高頻度に出現していたが、肉芽性ぶどう膜炎には1例もなく、これとの間 ($p < 0.01$)、およびコントロールとの間 ($p < 0.01$) に差を認めた。

(3) 各種ぶどう膜炎における HLA 抗原の特異性

内因性ぶどう膜炎の中でも、HLA-B locus が疾患感受性との間で問題にされている Behçet 病、非肉芽性急性前部ぶどう膜炎、サルコイドーシスの三つの疾患を選び、それぞれについて HLA 抗原出現頻度を検討したのが表5である。Behçet 病には HLA-A2 と B5 抗原が高率に出現し、なかでも HLA-B5 は54名中36名66.7%にみとめられ、コントロールとの間に差を認めた ($p < 0.025$)。さらに Behçet 病を病型分類して、それぞれの HLA 抗原出現頻度を比較すると、HLA-B5 抗原は、完全型にのみ強く相関していた ($p < 0.01$) (表6)。また完全型には HLA-AW19 抗原も高頻度であつた。しかし完全型以外の患者にはこれらの相関がなかつた。

非肉芽性急性前部ぶどう膜炎患者には、HLA-B27 抗原が45名中10名22.2%に出現し、コントロールの60名中1名1.7%との間に有意差を認め、corrected $p < 0.05$ と強い相関があつた。サルコイドーシスの患者にも HLA-B5 抗原がコントロールにくらべ高頻度であつた。

(4) HLA-haplotype について

HLA 抗原の haplotype については、全ぶどう膜炎患者では HLA-A2-B5 haplotype を有する者

表5 疾患別 HLA typing (%)

HLA-A Locus	Behçet 病 (n=54)	非肉芽性 急性前部 ぶどう膜炎 (n=45)	サルコイ ドーシス (n=18)
A 1	0	0	11.1
A 2	55.5** ³	46.7	50.0
A 3	0	6.7	5.6
A 9	51.9	48.9	44.4
A 10	22.2	13.3	11.1
A 11	13.0	13.3	11.1
A 26	3.7	6.7	5.6
AW 19	9.3	2.2	0
AW 30	0	0	0
AW 31	0	0	0
AW 33	3.7	2.2	5.6
HLA-B Locus			
B 5	66.7** ¹	44.4	66.7** ²
B 7	9.3	8.9	5.6
B 8	0	0	0
B 12	11.1	6.7	11.1
B 13	3.7	0	0
B 15	9.3	17.8	22.2
B 27	1.9	22.2*	0
B 40	33.3	20.0	33.3
BW 22	1.9	4.4	0
BW 54	1.9	2.2	5.6

* : コントロールとの間 $\chi^2 = 9.26$, $p < 0.005$
 **¹ : コントロールとの間 $\chi^2 = 6.24$, $p < 0.025$
 **² : コントロールとの間 $\chi^2 = 5.94$, $p < 0.025$
 **³ : コントロールとの間 $\chi^2 = 6.62$, $p < 0.025$

が161名中34名20.5%あり, コントロールの9.84%より高頻度であった。それ以外には特に多いものはなかった。しかしこれを疾患別に比べると, 表7のごとくHLA-A2-B5, A9-B5, AW19-B5, A2-B40, A10-B40 haplotype が Behçet 病でコントロールより高頻度に出現していた。とくに, HLA-A2-B5 と A9-B5 haplotype の出現頻度はコントロールとの間に, corrected $p < 0.05$ の有意差を認めた。非肉芽性急性前部ぶどう膜炎には HLA-A2-B27 haplotype が強く相関していた ($p < 0.01$)。サルコイドーシス患者には, 特定の HLA-haplotype との相関はなかった。

3. Bf phenotype と HLA 抗原の関係

(1) ぶどう膜炎患者について

HLA の各 locus と Bf alleles との関連を, 肉芽性ぶどう膜炎と非肉芽性ぶどう膜炎についてそれぞれ検討した (表8)。HLA-A locus では有意な相関を示す Bf phenotype は検出されなかったが, B locus では, HLA-B12-Bf^F が, 肉芽性ぶどう膜炎と相関し, 非肉芽性ぶどう膜炎との間に corrected $p < 0.05$ の有意差を認めた。また非肉芽性ぶどう膜炎は, HLA-B27-Bf^F と強い相関があった ($p < 0.025$)。また, これを疾患別に検討すると (表9), HLA-B27-Bf^F は非肉芽性ぶどう膜炎のなかでも, 急性前部ぶどう膜炎にのみ関連があり, 他の Behçet 病や非肉芽性慢性ぶどう膜炎には相関がなかった。

(2) HLA-haplotype と Bf polymorphism の関係

HLA 抗原の haplotype と Bf alleles の関連を調べると, ぶどう膜炎患者全体では特定の相関がなかったが, 疾患別では Behçet 病の A2-B5 haplotype 保有者の94.4%に Bf^S が認められ, 強い連鎖を認めた ($p < 0.05$)。また, 非肉芽性急性前部ぶどう膜炎では HLA-A2-B27-Bf^F が, A2-B27抗原保有者のうち50%に相関していた ($p < 0.01$)。これ以外に特定の関連はなかった。

IV. 考 察

内因性ぶどう膜炎の多くの病因は不明な点があり, 複雑な因子が絡みあつて発症することが考えられている。なかでも病態成立の過程において, 個体の体質, 環境因子, 免疫遺伝的素因のはたす役割は, 従来考えられてきたより重要視されてきている。

主要組織適合系が各種免疫応答と連鎖することは, 多くの動物種で研究されている。現在, 約10動物種についての MHC が明らかにされているが, もつとも解析の進んでいるマウスでは, MHC は第17番目の染色体上にある H-2 complex に相当し, 5つの領域 (K, I, S, G, D) にわかれることがすでに明らかである。そしてウィルス感受性をはじめ各種疾患感受性と H-2 抗原の相関が示さ

表6 Behçet 病患者の HLA 抗原出現頻度 (%)

HLA 抗原	全 Behçet 病患者 (n=54)	Behçet 病病型別			
		完全型 (n=24)	不全型 (n=19)	疑わしい型 (n=5)	眼症のない型 (n=6)
HLA-A1	0	0	0	0	0
A2	55.5**	45.8	52.6	80.0	83.3
A3	0	0	0	0	0
A9	51.9	62.5	47.4	60.0	16.7
A10	22.2	25.0	15.8	40.0	16.7
A11	13.0	4.2	26.3	0	16.7
A26	3.7	0	10.5	0	0
AW19	9.3	16.6*	5.3	0	0
AW30	0	0	0	0	0
AW31	0	0	0	0	0
AW33	3.7	0	10.5	0	0
HLA-B5	66.7**	70.8*	57.9	80.0	66.7
B7	9.3	12.5	0	0	33.3
B8	0	0	0	0	0
B12	11.1	4.2	21.1	0	16.7
B13	3.7	4.2	5.3	0	0
B15	9.3	4.2	15.8	0	16.7
B27	1.9	4.2	0	0	0
B40	33.3	33.3	31.6	60.0	16.7
BW16	0	0	0	0	0
BW21	0	0	0	0	0
BW22	1.9	0	0	0	16.7
BW35	0	0	0	0	0
BW54	1.9	0	0	0	16.7

コントロールとの間* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.025$

表7 疾患別 HLA haplotype 出現頻度 (%)

HLA haplotype	コントロール (n=60)	Behçet 病 (n=54)	非肉芽性前部ぶどう膜炎 (n=18)	サルコイドーシス (n=18)
A2-B5	9.8	33.3*	11.1	27.7
A9-B5	19.6	44.4*	35.5	44.4
AW19-B5	1.6	11.1***	0	0
A2-B27	0	0	13.3**	0
A2-B40	4.9	22.2**	13.3	22.2
A10-B40	3.3	14.8***	2.2	11.1

* : コントロールとの間 $p < 0.005$
 ** : コントロールとの間 $p < 0.01$
 *** : コントロールとの間 $p < 0.05$

表8 Bf-HLA relations

HLA-A Locus	非肉芽性ぶどう膜炎 (97検体)		肉芽性ぶどう膜炎 (57検体)	
	S	F	S	F
A 2	84	12	42	4
A 3	4	0	2	0
A 9	96	12	45	13
A 10	31	3	7	3
A 11	24	4	12	4
A 26	10	2	7	1
AW 19	12	2	0	0
AW 33	2	0	3	1
Blank	69	21	64	20
Total	332	56	182	46

HLA-B Locus	非肉芽性ぶどう膜炎 (97検体)		肉芽性ぶどう膜炎 (57検体)	
	S	F	S	F
B 5	98	14	38	10
B 7	16	2	9	3
B 12	8	2	11	9**
B 13	4	0	2	0
B 15	24	4	17	5
B 27	10	6*	0	0
B 40	42	7	36	4
BW 22	5	1	5	1
BW 54	7	1	4	0
Blank	118	19	60	14
Total	332	56	182	46

* : $\chi^2 = 5.93$, $p < 0.025$, ** : $\chi^2 = 8.39$, $p < 0.005$

表9 疾患別 Bf-HLA relations

HLA-A Locus	Behçet病 (50検体)		非肉芽性 急性ぶ どう膜炎 (39検体)		サルコイ ドーシス (18検体)	
	S	F	S	F	S	F
A 2	48	4	30	8	14	2
A 3	0	0	4	0	2	0
A 9	52	8	37	3	11	5
A 10	17	3	8	0	2	0
A 11	10	2	9	1	3	1
A 26	3	1	5	1	1	1
AW 19	10	2	2	0	0	0
AW 33	2	0	0	0	1	1
Blank	28	10	39	9	22	6
Total	170	30	134	22	56	16

HLA-B Locus	Behçet病 (50検体)		非肉芽性 急性ぶ どう膜炎 (39検体)		サルコイ ドーシス (18検体)	
	S	F	S	F	S	F
B 5	57	9	35	3	19	5
B 7	9	1	5	1	1	1
B 12	8	2	4	0	3	1
B 13	4	0	0	0	0	0
B 15	8	2	12	2	5	1
B 27	1	1	9	5*	0	0
B 40	18	4	17	2	10	0
BW 22	2	0	3	1	0	0
BW 54	4	0	1	1	2	0
Blank	59	11	48	7	16	8
Total	170	30	134	22	56	16

* : $\chi^2 = 5.93$, $p < 0.025$

れている¹⁴⁾¹⁵⁾。H-2抗原が疾患感受性に影響を及ぼす機序として一つには、H-2抗原と連鎖不平衡にある遺伝子が発病に関与していると考えられている¹⁶⁾。なかでも免疫反応において重要な役割をはたす補体系との関係については、H-2 complexのS領域遺伝子により支配されているSs蛋白が、C4であることが明らかにされ¹⁷⁾、またC3の血中レベルを支配する遺伝子が、H-2complexに連鎖することも解明されている。ヒトの場合もマウスをモデルに検索が進められ、ヒトのMHCであるHLA抗原の近傍に補体蛋白を規定する遺伝子の存在が想定されている¹⁸⁾。C2-deficiencyがHLA genesと非常に密接な関連があるこ

表10 Bf allele frequencies の人種差

Reporters	Races	allele frequencies		
		Bf ^S	Bf ^F	Variants
Alper et al ⁴⁾ (1972)	Caucasians	0.709	0.278	0.013
	Negroes	0.437	0.512	0.051
	Oriental	0.890	0.110	—
Rittner et al ⁶⁾ (1975)	Munich	0.8264	0.1492	0.0244
Teisberg & Olaisen ⁵⁾ (1977)	Lapps	0.888	0.112	—
	Norwegians	0.817	0.172	0.012
Bender et al ⁷⁾ (1977)	South west Germany	0.8138	0.1600	0.0262
This Report	Japanese	0.836	0.164	—

と¹⁹⁾、C4の合成に関与する遺伝子もこの領域に存在するらしいことが明らかにされている²⁰⁾。

一方、補体成分および、その関連因子のうち、遺伝的多型現象の証明されているものには、C4、C2、C3、C6、C8、Factor B (Bf) などがあり³⁾⁴⁾、これら補体系蛋白のうち、HLA-B locus との間に linkage の認められているのは Bf のみで、C4 C6、C8 では、両者の関係が推定されている段階である。Bf と HLA-B locus との間の linkage については、Allen²¹⁾ が HLA-B12 と Bf^F、Olaison²²⁾ が HLA-BW35 と Bf^F、Arnason²³⁾ が Bf^S と HLA-B8 の存在を報告している。Bf の variants については、Bender²⁴⁾ らは、Bf₁ と HLA-B18、Bf₂ と HLAB-13、B14、BW21 抗原との間の相関を述べている。

補体系蛋白の遺伝的多型現象の出現頻度にも、人種間で差のあることが知られている。日本人では、これまでに C2、Bf に関する報告があるが、その特徴として C3、Bf とともに他民族のそれにくらべて variants の出現頻度がきわめて低いといわれている (表10)。本報告でも従来の報告と同じように Bf variants の出現は1例にもみられなかつた。これは、Bf variants に連鎖する HLA 抗原保有者が、白人にくらべて、日本人では少ないことによるものとも思われた。

眼科領域において、ある種の内因性ぶどう膜炎患者については、特定の HLA 抗原との関係がクローズアップされている。原田病患者には HLA-DRW 4×7 抗原が100%に検出される。原田病と臨床所見の酷似する交感性眼炎は、外因性ではあるが、その発症にはやはり、HLA-DRW 4×7 抗原が強く関与していて、両疾患ともに、メラノサイトを抗原とする自己免疫疾患である。一方、HLA-B locus と強い相関をもつて発症する疾患には、日本では Behçet 病、欧米では強直性脊椎炎、ライター病などが多く、ほかにはサルコイドーシスやヒストプラズモシスなどが報告されている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。強直性脊椎炎やライター病では、HLA-B27 抗原との相関がきわめて高く90%近いが、Behçet 病での HLA-B5 保有率は60~75%

とこれまでに報告されている²⁵⁾。HLA-B5 抗原は日本人の間に保有者が多く、必ずしも HLA-B5 抗原保有者がすべて、Behçet 病に罹患するとは限らず、その間の相違としては、環境因子の介入や、HLA-B locus の近傍で連鎖して存在する Bf locus との関連が疑われてきた。一方、DR locus には、免疫応答遺伝子 Ir genes、免疫抑制遺伝子 Is genes があり、HLA-B locus に疾患感受性を持つ疾患群と、DR locus にそれを持つ疾患群とでは、その成立機構や、免疫応答に違いのあることが想定されている。

本報告で、特定の HLA-A 抗原と相関して発症したと考えられるぶどう膜炎はなく、HLA-B locus との相関は、HLA-B5 抗原と Behçet 病、サルコイドーシス、HLA-B27 抗原と非肉芽性急性前部ぶどう膜炎との間にそれぞれ認められた。以下これらの疾患について、本報告をもとに、考察を行なつた。

Behçet 病患者の HLA-B5 抗原保有率は66.7%で、コントロールにくらべ高頻度 ($p < 0.025$) であつたが、これを病型別に検討すると、B5 抗原保有者は、完全型に圧倒的に多く、70.8%にこれを認めた。しかし完全型以外の不全型、疑わしい型、眼症を欠く Behçet 病患者では、HLA-B5 抗原陽性者は多くなく、コントロールとの間に有意差を認めなかつた。つぎに出現頻度の高い HLA haplotype には、HLA-A2-B5、A9-B5、AW19-B5、A2-B40、A10-B40があり、とくに HLA-A2-B5 と A9-B5 haplotype は多く、コントロールとの間に corrected P 値でも有意差を認めた。Bf phenotype との関係では、A2-B5 haplotype を有するものの94.4%に Bf^S が認められ、このうち64.7%が完全型で占められ、不全型、疑わしい型、眼症を欠く型との間に差があつた ($p < 0.05$)。以上より、Behçet 病の発症には HLA-A2-B5-Bf^S が強く相関し、しかも完全型と、完全型以外の病型で、これら遺伝子を持たない患者とでは、その発症機構や予後にあるいは相違があるのではないかと思われた。また完全型以外でこれらの遺伝子を持つものは、持たないものにくらべ、

将来完全型に移行する率の高いことが予測された。Behçet 病の原因は不明であるが、眼発作の際には、血清補体系の classical pathway, alternative pathway とともに活性化がおこり²⁶⁾²⁷⁾、補体由来の chemotactic factor が血清中、房水中に証明され²⁸⁾、補体の両反応系の関与が強く示唆されている。

非肉芽性ぶどう膜炎は、その臨床像に特徴のない非特異性渗出性炎で、ぶどう膜炎のなかでも、原因不明の占める率は最も高い。最近、欧米では、非肉芽性ぶどう膜炎の中でも、急性前部ぶどう膜炎は、HLA-B27抗原と強い相関(30~50%)を持って発症することが報告され¹²⁾²⁹⁾³⁰⁾、一つの独立した疾患単位として認められるに至っている。同じ非肉芽性でも、慢性ぶどう膜炎は、HLA-B27抗原との相関がなくして発症し、抗核抗体陽性者が多く、非肉芽性でも慢性と急性とでは、異つた発症機構を基盤として成立するという考えが一般化している。また HLA-B27抗原陽性の非肉芽性急性前部ぶどう膜炎の半数近くは、強直性脊椎炎、ライター病、仙腸関節炎、乾癬などの全身疾患を背景として発症し、これらの合併症は女性より男性に多いと報告されている³¹⁾。

従来から、HLA-B27抗原保有者の少ない日本人の間では、これらの相関はないと言われてきた。しかし、今回、行なつた検索では、急性前部ぶどう膜炎の22.2%が、HLA-B27抗原陽性で、両者の間に有意に強い相関があつた。本報告で対象とした急性前部ぶどう膜炎患者45名のうち、全身疾患の合併は8名あり、うち強直性脊椎炎は男4名、女1名の計5名(11.1%)で、5名中4名(男3名、女1名)に、HLA-B27抗原が検出された。欧米では、強直性脊椎炎の88~96%に HLA-B27抗原が陽性で、強直性脊椎炎にぶどう膜炎の合併は4~50%で、男子に多いとされている。本報告でも、ほぼ同じような結果が得られた。

HLA-B27抗原には、HLA-A2, CW1, CW2, DW1抗原との間に allelic association の存在が報告されている³²⁾。本報告の HLA-B27抗原陽性者の間では、A2抗原との allelic association をみとめた

が、他の抗原との間に連鎖はみられなかつた。疾患別では、非肉芽性急性前部ぶどう膜炎患者に、HLA-B27 haplotype 陽性者が高頻度で、そのうち50%に Bf^F との関連が検出され、HLA-A2-B27-Bf^F が本疾患成立に大きく関与すると考えられた。

サルコイドーシスについては、一部で HLA-B7, B12抗原との相関が報告されているが¹⁰⁾¹¹⁾、特定の HLA 抗原との関連はないとする記載も多い。本報告のサルコイドーシスは、臨床的に厳密に本症と診断された患者を選んで検討したが、これらの抗原との相関は認められず、むしろ HLA-B5 抗原陽性者の出現頻度が高く、HLA-B7, B12抗原陽性者は、コントロールにくらべると、少ない傾向さえみられた。サルコイドーシスの免疫学的特徴は、細胞性免疫の低下があるにもかかわらず、体液性免疫は正常かまたは、むしろ亢進していることである。補体系の関与は、細胞性免疫が低下しても、これを代償するかのごとく補体価は高値を持続し、細胞性免疫の正常化とともに、正常に復するという形をとるとされている³³⁾。今回の検索では、本症と免疫遺伝的に連鎖する Bf 因子は検出できなかつた。

ぶどう膜炎患者の Bf phenotype の出現頻度はコントロールのそれにくらべて有意差がなかつたが、ぶどう膜炎を肉芽性ぶどう膜炎と非肉芽性ぶどう膜炎に分けて比較すると、Bf^F の出現頻度は、前者に多い傾向がみられ、なかでも肉芽性ぶどう膜炎で HLA-B12抗原保有者には、Bf^F との間に有意の相関が認められた。

各種疾患において、疾患感受性と HLA 抗原との関係が盛んに論じられてはいるが、その機序はまだ十分解明されているとはいえない。一般に、ある疾患に特定の HLA 抗原が相関する場合に、以下のことが考えられている³⁴⁾。(1) その HLA 抗原が、その疾患の病原体のレセプターとなつている。(2) 疾患感受性を支配する遺伝子座が、その特定の HLA 遺伝子座に極めて近接して存在する。しかし、この HLA 座の近傍には、免疫反応に関与する多くの遺伝子座が連鎖して位置する

ことが知られ、これらの因子が複雑に介在して、特定の疾患または病像が形成されると考えられる。

このように免疫遺伝的立場からみた疾患感受性には、HLA 抗原のみでなく、これと連鎖した他の免疫遺伝子の複雑な関与が推定されるが、ここで問題になるのは、ある特定の疾患が、必ずしも特定の HLA locus や、Bf locus と100%に連鎖していないことである。さらに複雑な要素、外的要因などの介入も考慮されているが、これら免疫遺伝的研究は、歴史も浅く、特に HLA 座と補体系遺伝子座との関係については、いまだ解明されていない部分の多い分野でもあり、今後の研究に期待するところが大きい。

V. 結 語

日本人における内因性ぶどう膜炎患者161名と、眼症のない Behçet 病患者6名、計167名の Bf phenotype と HLA-A, B 抗原の関連を調べ、以下のような結果を得た。なお、コントロールには、非血縁健康人を Bf typing に71名、HLA typing に60名おき比較検討した。

1. Bf typing について

(1) 日本人225名の allele frequencies は、Bf^S 0.836, Bf^F 0.164で、variants は存在しなかつた。また、ぶどう膜炎全体ではコントロールにくらべ、その出現頻度に有意差はなかつた。

(2) 肉芽性ぶどう膜炎患者には、非肉芽性ぶどう膜炎患者より、Bf^F が多い傾向にあつた。

2. HLA typing について

(1) 全ぶどう膜炎患者の HLA 抗原出現頻度は、コントロールとくらべ特異性はなかつた。

(2) 肉芽性ぶどう膜炎と非肉芽性ぶどう膜炎に分けて HLA 抗原出現頻度を調べると、HLA-B27抗原が、非肉芽性ぶどう膜炎患者に高頻度であつた。

(3) 疾患別では、Behçet 病患者にコントロールと比較して HLA-B5 抗原保有率が高く、とくに完全型で強く相関していた。非肉芽性急性前部ぶどう膜炎患者には、HLA-B27抗原保有者が、22.2%と高率で、コントロールおよび他のぶどう

膜炎患者にくらべ有意の差があつた。サルコイドーシス患者にも HLA-B5 抗原保有者が多かつた。

(4) HLA haplotype は Behçet 病には HLA-A2-B5, A9-B5, AW19-B5, A2-B40, A10-B40が高頻度で、HLA-A2-B5, A9-B5 haplotype には、コントロールとの間に corrected $p < 0.05$ の有意差があつた。非肉芽性急性前部ぶどう膜炎には HLA-A2-B27 haplotype が多かつた。

3. Bf phenotype と HLA 抗原の関連について

(1) 非肉芽性ぶどう膜炎では、HLA-B27-Bf^F との間に相関があり、なかでも非肉芽性急性前部ぶどう膜炎と強い関連を認めた。肉芽性ぶどう膜炎では、HLA-B12-Bf^F に相関があり、非肉芽性ぶどう膜炎との間に有意差を認めた。

(2) HLA haplotype と Bf phenotype の関連は、Behçet 病患者において、HLA-A2-B5-Bf^S との間に相関がみられ、非肉芽性急性前部ぶどう膜炎は、HLA-A2-B27-Bf^F と強く連鎖していた。

最後にご校閲を頂きました内田幸男教授、終始ご指導、ご助言を賜りました小暮美津子助教授に対し深謝いたします。また、HLA typing にご協力下さいました輪血部、村上省三教授、藤原ムチ氏にも感謝の意を表します。

文 献

- 1) 辻 公美：組織適合性の遺伝的基礎。代謝 15 843~855 (1978)
- 2) 笹月健彦：免疫応答性の遺伝。代謝 15 825~833 (1978)
- 3) Hobart, M., J. and P.J. Lachmann: Allotypes of complement components in man. Transplant Rev 32 26~42 (1976)
- 4) Alper, C.A., T. Boenish and L. Watson: Genetic polymorphism in human glycinrich beta-glycoprotein. J Exp Med 135 68~80 (1972)
- 5) Teisberg, P. and B. Olaisen: Properdin factor B polymorphism in Norway. Vox Sang 32 52~55 (1977)
- 6) Rittner, Ch., H. Grosse-Wilde, B. Rittner, B. Netzel and S. Scholz: Linkage group HLA-MLC-BF. Hum Genet 27 173~183 (1975)

- 7) **Bender, K., G. Mauff and H.W. Hitzeroth:** No evidence for linkage disequilibrium between Bf and GLO in African Negroids. *Hum Genet* **38** 227~230 (1977)
- 8) **Teisberg, P., B. Olaisen, T. Gedde-Dahl and E. Thorsby:** On the localization of the Gb locus within the MHS region on chromosome No. 6. *Tissue Antigens* **5** 257~261 (1975)
- 9) 杉浦清治: わが国の葡萄膜炎について. *日眼* **80** 1285~1326 (1976)
- 10) **Hedfors, E. and E. Moller:** HLA antigens in sarcoidosis. *Tissue Antigens* **3** 95~98 (1973)
- 11) 沖波 聡・他: Behçet 病および内因性ブドウ膜炎における HLA 抗原の検索. *日眼* **81** 43~47 (1977)
- 12) **Mapstone, R. and J.C. Woodrow:** HLA 27 and acute anterior uveitis. *Brit J Ophthal* **59** 270~275 (1975)
- 13) **Teisberg, P.:** The conversion rate of human C3 under different storage conditions. *Vox Sang* **20** 230~238 (1971)
- 14) 板倉克明: 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC). *臨床免疫* **9** (12) 1076~1083 (1977)
- 15) 相沢 幹・小室勝利: 免疫応答の遺伝支配. *臨床科学* **14** (6) 737~743 (1978)
- 16) 板倉克明・相沢 幹: ヒトの組織適合抗原 (HL-A) と疾患感受性. *医学のあゆみ* **87** (11) 563~569 (1973)
- 17) **Lachmann, P.J., D. Grennan and A. Martin:** Identification of Ss protein as murine C4. *Nature* **258** 242~243 (1975)
- 18) 谷本潔昭: 免疫異常症と HLA. *臨床科学* **14** (6) 691~699 (1978)
- 19) **Jersild, C., P. Rubinstein and N.K. Day:** The HLA system and inherited deficiencies of the complement system. *Transplant Rev* **32** 43~71 (1976)
- 20) **Nerl, Ch., H. Grosse-Wilde and G. Valet:** Association of low C2 and C4 serum levels with the HLA-DW2 Allele in healthy individuals. *J Exp Med* **148** 704~713 (1978)
- 21) **Allen, F.H.:** Linkage of HL-A and GBG. *Vox Sang* **27** 382~384 (1974)
- 22) **Olaisen, B., P. Teisberg, T. Gedde-Dahl and E. Thorsby:** The Bf locus in the HLA region of chromosome 6. *Hum Genet* **30** 291~296 (1975)
- 23) **Arnason, A. et al.:** Very close linkage between HLA-B and Bf inferred from allelic association. *Nature* **268** 527~528 (1977)
- 24) **Bender, K. et al.:** Haplotype analysis of the linkage group HLA-A: HLA-B: Bf and its bearing on the interpretation of the linkage disequilibrium. *Hum Genet* **36** 191~196 (1977)
- 25) 大野重昭: 眼科における免疫の諸問題, 眼疾患と免疫遺伝素因について. *日眼* **83** (10) 1875~1908 (1979)
- 26) 小暮美津子・大野 弓子: Behçet 病における alternate complement pathway. *日眼* **79** (3) 172~176 (1975)
- 27) 小暮美津子・大野 弓子・泉二嘉代子: Behçet 病患者の血清補体蛋白について. *日眼* **79** (10) 1382~1388 (1975)
- 28) 嶋田孝吉・矢尾板英夫・鹿野信一: Behçet 病患者房水中の白血球遊走活性. *日眼* **75** (10) 2100~2105 (1971)
- 29) **Brewerton, D.A. et al.:** Acute anterior uveitis and HLA 27. *The Lancet* **2** 994~996 (1973)
- 30) **Ehlers, N., F. Nielsen, K.E. Kjerbye and L.V. Lamm:** HL-A27 in acute and chronic uveitis. *The Lancet* **19** 99 (1974)
- 31) 辻 公美・小森清和・山倉徹也: 免疫異常症発現との関連性. *臨床免疫* **9** (12) 1068~1075 (1977)
- 32) **Rahl, A.H.:** HLA and eye disease. *Brit J Ophthal* **63** 283~292 (1979)
- 33) 小暮美津子・大野弓子・嶋田孝吉: ブドウ膜炎患者における補体系と細胞性免疫の関係について. *日眼* **81** (8) 1092~1100 (1977)
- 34) 野村久光・笹月健彦: 自己免疫病と遺伝. *最新医学* **34** 1875 (1979)