

(78)

氏名(生年月日)	ナオ 直	ハラ 原	トオル 徹
本 籍			
学位の種類	医学博士		
学位授与の番号	乙第1077号		
学位授与の日付	平成2年3月16日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	ナルコレプシーにおける HLA-D 特異性の検討		
論文審査委員	(主査) 教授 滝沢 敬夫 (副査) 教授 澤口 彰子, 武田 佳彦		

論文内容の要旨

目的

ナルコレプシー患者は血清学的に HLA-DR2, DQw1とタイプされることが明らかにされているが, これら DR2, DQw1に相関している HLA-D 特異性を日本人ナルコレプシー患者で明らかにすることを目的とした。

方法

ナルコレプシー患者のリンパ球を反応細胞とし, HLA-D ホモ接合細胞 (homozygous typing cell: HTC) を刺激細胞としてリンパ球混合培養を行った。すなわち各々の細胞を10% AB 血清添加 RPMI 1640 に 5×10^6 個/ml で浮置し刺激細胞には30Gyの放射線照射を加えた。さらにこの0.1ml ずつを triplicate にて6日間培養した後反応細胞の³H-TdRの取り込みの程度を CPM (count per minute) で判定した。得られた CPM は75パーセントイル二重標準化法に準じた方法によって陽性, 陰性を判定した。

結果

検討したナルコレプシー患者33名は全員 HLA-DR2, DQw1を有しており, このうち HLA-D 特異性を同定しえたのは30名であった。これら30名の患者より得たリンパ球は HLA-Dw2の HTC を刺激細胞としたとき増殖反応を示さなかった。すなわち30名全員が HLA-Dw2とタイプされたことから, これら患者の有する HLA-DR2, DQw1と相関する HLA-D 特異性は Dw2であることが明らかとなった。

考察

正常日本人集団60人を対照として HLA-Dw2の有無でカイ2乗検定すると, HLA-Dw2はカイ2乗値67.5, 危険率 10^{-9} 以下で有意に患者群で高かった。また HLA-Dw2を有することのナルコレプシー発症の相対危険率は日本人で511と計算された。HLA 抗原系のひとつの特徴として多型性の存在があげられ, HLA-DR2に相関する HLA-D 特異性としては Dw2, Dw12, Dw21, Dw22が知られている。しかしながら本研究が明らかにした結果は, これら患者の HLA-DR2, DQw1に相関している HLA-D 特異性が日本人集団で比較的頻度の低い Dw2に偏っていることを示している。一方, HLA 抗原系の人種によりその遺伝子頻度に大きな偏りが存在していることが知られているが, 日本人以外の人種でもナルコレプシー患者は HLA-Dw2を有するとされている。したがって, 人種の異同にかかわらず患者群で HLA-Dw2を認めることからナルコレプシー発症には何らかの遺伝的背景が存在しており, HLA-D 抗原体がこの背景の良い指標になっている可能性を強く示唆している。

結論

ナルコレプシー患者33名のうち HLA-D 特異性を明らかにしえた30名全員が HLA-Dw2とタイプされた。これを正常日本人集団と比較するとカイ2乗値67.5, 危険率 10^{-9} 以下で患者群において有意に多く認められた。

論文審査の要旨

ナルコレプシー患者は血清学的に HLA-DR2, DQw1とタイプされることが明らかにされているが、本論文はこの DR2, DQw1と相関している HLA-D 特異性について検討を加え、日本人ナルコレプシー患者では、正常日本人集団と比較し HLA-Dw2が危険率 10^{-9} 以下で有意に高いことを明らかにしたもので、学術上優れた研究である。

主論文公表誌

ナルコレプシーにおける HLA-D 特異性の検討
東京女子医科大学雑誌 第59巻 第9号
1125-1130頁（平成元年9月25日発行）

副論文公表誌

- 1) Lysis of lymphoma cells by cultured large granular lymphocytes（培養 large granular lymphocyte によるリンパ腫細胞の障害）
Exp Hematol 13 (11) : 1192-1196, 1985
- 2) 二次元電気泳動法によるヒトクラスII主要組織適合抗原系の遺伝分析
医学のあゆみ 134 (2) : 131-134, 1985

- 3) Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype frequencies estimated from the data on HLA class I, II, and III antigens in 111 Japanese narcoleptics（ヒト主要組織適合抗原(HLA)のクラスI, II, III抗原の解析により推定される111名の日本人ナルコレプシー患者におけるHLAハプロタイプの頻度）
J Clin Invest 76(6) : 2078-2083, 1985
- 4) 的確なHLA適合血小板輸血供血者の決定
日本輸血学会誌 33 (4) : 360-378, 1987