

原 著

ベーチェット病における α_1 -アンチトリプシン表現型および
Gm アロタイプの検討

東京女子医科大学 眼科学教室 (主任: 内田幸男教授)

フクダ ショウコ
福 田 尚 子

(受付 平成3年9月18日)

 α_1 -Antitrypsin Phenotypes and IgG Heavy Chain Allotypes (Gm) in
Patients with Behçet's Disease

Shoko FUKUDA

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

One hundred and four patients with Behçet's disease and 293 normal controls were examined in α_1 -antitrypsin phenotypes, whether they are some intrinsic triggers of this disease. And immunoglobulin G (IgG) heavy chain allotypes (Gm) were also examined in 29 patients and 343 controls.

The results of α_1 -antitrypsin phenotypes analysis were as follows; 1) five phenotypes of M1, M2, M1M2, M1M3 and M2M3 were found in patients with Behçet's disease; 2) the phenotype of Z (deficiency type) was not found in both groups of the patients and the controls; 3) there was no relationship between the patients and normal controls in the gene frequency of phenotypes; and 4) M1 was significantly increased ($p < 0.05$) and M1M2 was significantly decreased ($p < 0.05$) in patients with uveoretinal type of Behçet's disease. The gene frequency of the Gm haplotype was significantly increased in group of patients ($p < 0.01$).

It is suggested that α_1 -antitrypsin phenotypes may decide some types of Behçet's disease, and Gm haplotypes relate to the onset of this disease.

緒 言

一般に疾患の発症には、発病の直接の trigger となる外因と、個体側の体質や遺伝的素因などの内因が複雑に関与すると言われている。眼科領域の疾患の、なかでもぶどう膜炎の発症には、種々の要因が考えられており、とくにその発症機序や病態に免疫遺伝学的な関与のみられることが注目されてきている。

日本人の内因性ぶどう膜炎の重要な位置をしめるベーチェット病の病因は、いまだに不明のままであるが、本症にも免疫遺伝学的素因の存在が明らかにされてきている。その一つとして、ヒトの主要組織適合抗原である HLA 抗原 (human leu-

kocyte antigen) との相関が既に報告され¹⁾、HLA-B51が正常人に比べ約6倍の頻度で認められると報告されている²⁾。一方、最近では HLA 抗原のみでなく、他の免疫遺伝学的な因子が特定の疾患に関与していることが証明されつつある。その一つに α_1 -アンチトリプシンの表現型がある³⁾⁻⁵⁾。 α_1 -アンチトリプシンは、炎症時に増加する acute phase reactants で α_1 -globulin 分画に属する糖タンパク質で生体内の重要な protease inhibitor として知られている。 α_1 -アンチトリプシンには種々の表現型があり、遺伝的に多型性である。その遺伝形式は常染色体性共優性で、遺伝子座は第14染色体上にあることがわかっている。眼

科領域では、諸外国で疾患との関連につき報告されているが定まった見解を得るに至っていない^{6)~14)}。さらに、 α_1 -アンチトリプシンと同じ第14染色体上に遺伝子座があるものに Gm アロタイプがある。Gm アロタイプは、生体の免疫反応の特異性を担う免疫グロブリンの IgG H 鎖の構造遺伝子座上の遺伝標識である¹⁵⁾¹⁶⁾。これは、HLA 抗原に対応する免疫応答遺伝子と考えられていて、自己免疫疾患・悪性腫瘍を中心に遺伝マーカーとして知られ¹⁶⁾疾患感受性に大きくかかわっている。

本報告は、ベーチェット病の内因を究明する目的で、これまで調べられていない α_1 -アンチトリプシンおよび Gm アロタイプの遺伝的多型性を解析し、免疫遺伝学的アプローチを試みたものである。

対象および方法

1. 対象

α_1 -アンチトリプシンの表現型の解析は、1985年より1989年までに東京女子医科大学眼科ぶどう膜外来を受診し、検査に応じたベーチェット病患者104名である。内訳は完全型65名、不全型39名、前眼部型15名、眼底型89名である。正常対照は非血縁健康成人で293名を用いた。Gm アロタイプの検討を行ったのはベーチェット病患者104名中29名であり、正常対照群は343名である。HLA-B51抗原の検討を行ったのは、ベーチェット病患者104名中54名である。本報告で用いた対象のすべては日本人の血清である。

2. 方法

1) α_1 -アンチトリプシンの表現型の検索

α_1 -アンチトリプシンの表現型は薄層ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法により検討した¹⁷⁾¹⁸⁾。

(1) 薄層ゲルの作製

ゲルの大きさは $0.5 \times 110 \times 240$ mm のものを作製し、3.7ml アクリルアミド溶液(29.1%)、3.7ml N,N'-メチレンビスアクリルアミド溶液(0.9%)、3ml Ampholine (LKB) pH 4~6 : pH 3.5~5 = 2 : 1、21.1ml 蔗糖溶液(20%)、3.1ml 過硫酸アンモニウム(1.2%)を混合して室温で約1時間で

ゲル化させた。

(2) 試料および電極

血清は 5×5 mm 大の小濾紙片(Whatman 3 MM)を使って陰極より1.5cm に塗布した。電極液として陽極は1.0M リン酸、陰極は1.0M 水酸化ナトリウムを用いた。

(3) 泳動

4℃で1,000V、1時間の pre-running を行い、試料塗布後350V で30分間、その後さらに1,000V で4時間の泳動を行った。

(4) 固定、脱色、染色

泳動終了後、30分間固定液(トリクロル酢酸34.5g、スルホサリチル酸10.4g、蒸留水300ml)に浸し、脱色液(エタノール500ml、酢酸160ml、蒸留水1,340ml)で軽く洗った後、60℃下の染色液(Coomassie brilliant blue R250 0.35g 脱色液300ml)に10分間浸し、充分脱色した後に得られた band を判定した¹⁹⁾。

2) Gm アロタイプの検索

血球凝集阻止試験によって行った¹⁵⁾¹⁶⁾。ヒト血球(O, Rho ホモ型)を不完全抗 Rho で感作し感作赤血球を作製する。次に被検血清と抗 Gm 血清を加えて反応させた後感作赤血球を加え、凝集を阻止するものを Gm (+)、阻止しないものを Gm (-)とした。種々の違った Gm 抗原を持った不完全抗体とこれに対する抗 Gm 血清のくみあわせで1(a), 2(x), 21(g), 3(f), 15(s), 16(t), 11(b⁰), 5(b¹), 13(b³), 14(b⁴), 10(b⁵), 26(u)の12種類のアロタイプ(各名称の数値は WHO system で、()内は alphameric system)が識別された。

3) HLA 抗原の検索

リンパ球細胞毒試験²⁰⁾にしたがい型通りに行った。

結 果

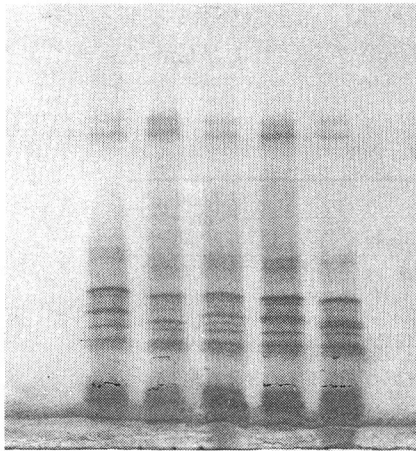
1. ベーチェット病の α_1 -アンチトリプシン表現型出現頻度

図1に示すごとく M1, M2, M1M2, M1M3, M2M3のバンドが検出された。ベーチェット病患者にも正常対照群にも1例も欠損型を示す Z 型遺伝子は検出されなかった。表1にベーチェット

表1 α_1 -アンチトリプシン (Pi; protease inhibitor) の表現型と遺伝子頻度

	Pi 表現型						Pi 遺伝子頻度		
	M1	M2	M3	M1M2	M1M3	M2M3	M1	M2	M3
ベーチェット病 (n=104) (%)	54 (51.9)	7 (6.7)	0 (0)	40 (38.5)	2 (1.9)	1 (1.0)	0.7212	0.2644	0.0144
正常対照群 (n=293) (%)	180 (61.4)	18 (6.1)	0 (0)	88 (30.1)	5 (2.7)	2 (0.7)	0.7730	0.2150	0.0119

両者ともにベーチェット病と正常対照群の間に有意差を認めなかった



M1 M2 M1 M1 M2
M2 M3 M3

図1 等電点電気泳動法による α_1 -アンチトリプシン表現型のパターン
電気泳動により得られたバンドより、5つの表現型を判定した。

病患者と正常対照群の α_1 -アンチトリプシンの表現型、遺伝子頻度を示した。すなわち、ベーチェット病患者では、表現型はM1 54名 (51.9%)、M2 7名 (6.7%)、M1M2 40名 (38.5%)、M1M3 2名 (1.9%)、M2M3 1名 (1.0%) で、遺伝子頻度は各々 $Pi^{M1}=0.7212$ 、 $Pi^{M2}=0.2644$ 、 $Pi^{M3}=0.0144$ であった。正常対照群では、表現型はM1 180名 (61.4%)、M2 18名 (6.1%)、M1M2 88名 (30.1%)、M1M3 5名 (1.7%)、M2M3 2名 (0.7%) で、遺伝子頻度は各々 $Pi^{M1}=0.7730$ 、 $Pi^{M2}=0.2150$ 、 $Pi^{M3}=0.0119$ となり、表現型、遺伝子頻度とも両者間に有意差を認めなかった。

2. ベーチェット病の病型別表現型の分析

ベーチェット病を表2のごとくに病型別に完全型、不全型に分類して α_1 -アンチトリプシンの表現型、遺伝子頻度を示した。完全型、不全型の間には特に有意差を認めなかった。次に眼病型別に眼底型と前眼部型とに分けて同様な検討を行い表2に示した。眼底型でM1、M1M2の表現型が正常

表2 ベーチェット病病型別 α_1 -アンチトリプシン (Pi) の表現型と遺伝子頻度

	Pi 表現型						Pi 遺伝子頻度		
	M1	M2	M3	M1M2	M1M3	M2M3	M1	M2	M3
完全型 n=65 (%)	36 (55.4)	4 (6.2)	0 (0)	23 (35.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	0.7385	0.2461	0.0154
不全型 n=39 (%)	18 (46.2)	3 (7.7)	0 (0)	17 (43.6)	1 (2.6)	0 (0)	0.6923	0.2949	0.0128
前眼部型 n=15 (%)	11 (73.3)	1 (6.7)	0 (0)	3 (20.0)	0 (0)	0 (0)	0.8333	0.1667	0
眼底型 n=89 (%)	43* (48.3)	6 (6.7)	0 (0)	37** (41.6)	2 (2.2)	1 (1.1)	0.7022	0.2809	0.0169

* $\chi^2=4.83$ $p<0.05$

** $\chi^2=4.11$ $p<0.05$

正常対照群との比較で眼底型のみ有意差を認めた (表現型)。

対照群との間に有意の差を認めた ($p < 0.05$, chi square test, relative risk = 1.7). すなわち, M1は低く, M1M2は高かった. また, 完全型あるいは眼底型でM2の遺伝子頻度が正常対照群に比べ高い傾向にあった. また, 前眼部型と眼底型の間には, 表現型および遺伝子頻度に差はみられなかった.

3. Gm アロタイプの検索 (表 3, 4)

Gm アロタイプには, (1, 21), (1, 2, 21), (1, 13, 15, 16), (1, 3, 5, 13) の4種類のハプロタイプがある. Gm ハプロタイプに関しては表 3 に示すごとく, ベーチェット病患者と正常対照

群との間に遺伝子頻度に有意差が認められた ($p < 0.01$, chi square test). すなわち, ハプロタイプ (1, 21) がベーチェット病患者で多い傾向にあった. しかし, Gm 表現型に関しては, ベーチェット病と正常対照群との間の出現頻度に有意差は認められなかった (表 4).

4. HLA-B51保有の有無と α_1 -アンチトリプシンおよび Gm アロタイプの関係 (表 5)

HLA 抗原の検索をし得た眼病変を有するベーチェット病患者のうち, HLA-B51を保有しているものは24名, していないものは30名であった. α_1 -アンチトリプシンおよび Gm アロタイプ表現型

表 3 Gm ハプロタイプの遺伝子頻度

	数	Gm ハプロタイプ				Total χ^2 (corrected p value)
		1,21	1,2,21	1,13,15,16	1,3,5,13	
正常対照群	343	0.4503 ± 0.019	0.159 ± 0.014	0.2609 ± 0.1297	0.1297 ± 0.123	11.396 (< 0.01)
ベーチェット病	29	0.6325 ± 0.0633	0.1089 ± 0.0409	0.1897 ± 0.0515	0.0690 ± 0.0333	

正常対照群との比較でベーチェット病と各ハプロタイプ間の出現頻度に有意差を認めた.

表 4 Gm 表現型

Gm 表現型	ベーチェット病 数(%)	正常対照群 数(%)
1, 21	11(37.9)	72(21.0)
1, 13, 15, 16, 21	9(31.0)	82(23.9)
1, 2, 21	4(13.8)	54(15.7)
1, 3, 5, 13, 21	2(6.9)	37(10.8)
1, 2, 13, 15, 16, 21	1(3.4)	34(9.9)
1, 3, 5, 13, 15, 16	1(3.4)	25(7.3)
1, 13, 15, 16	0(0)	19(5.5)
1, 2, 3, 5, 13, 21	1(3.4)	13(3.8)
1, 3, 5, 13	0(0)	7(2.0)

ベーチェット病と正常対照群の間に有意差を認めなかった.

表 5 ベーチェット病の HLA-B51 保有の有無と α_1 -アンチトリプシン (Pi) の表現型

	Pi 表現型				
	M1	M2	M1M2	M1M3	M2M3
HLA-B51陽性 (n=24)	14	1	8	1	0
HLA-B51陰性 (n=30)	21	1	7	0	1

HLA-B51 保有の有無にかかわらず有意差を認めなかった.

ともに HLA-B51 保有の有無との間に相関は認められなかった.

考 察

ベーチェット病の病因はいまだに解明されておらず, 何らかの内因に外因が trigger として働いて発症すると考えられている. これまでにベーチェット自身が報告したウイルス説²¹⁾をはじめとした感染説, 溶連菌説²²⁾, 環境因子説²³⁾など多くの外因があげられているがどれも決定的に結論づけられているものはない. 一方内因に関しては, これまでに免疫遺伝学的な関与がみられることに注目されてきている. その一つは第 6 染色体上にある HLA 抗原の HLA-B51¹⁾であり, 疾患感受性があるといわれているが, すべてのベーチェット病患者にみられるわけではない. また, HLA-B51 と連鎖不平衡にある近傍の遺伝子の疾患感受性についても検索されているが, HLA-DR, DQ, DP 遺伝子をはじめとしてベーチェット病の発症要因との関連はないのではないかとされている²⁴⁾. そこで, さらなる免疫応答遺伝子なるものが存在する

かどうかを検索する目的で、これまでに顧みられていなかった第14染色体上にある遺伝子座で、 α_1 -アンチトリプシンの表現型と Gm アロタイプについて検討した。また、HLA-B51の保有の有無による、両者の関連を検討した。

1. α_1 -アンチトリプシン

α_1 -アンチトリプシンは血中に存在する protease inhibitor であり各種 protease (蛋白分解酵素すなわち、エラスターゼ、キモトリプシン、トリプシン、プラスミン、トロンビンなど) により引き起こされる組織破壊を抑制する働きがあり、血清の α_1 -globulin 分画の90%を占める分子量45,000~54,000、糖含量12%の糖タンパク質で、主に肝臓で産生され血中に分泌されている²⁾²⁵⁾。

α_1 -アンチトリプシンの血中濃度や protease の阻害能は、 α_1 -アンチトリプシンをコードしている遺伝子により支配されていると考えられている。すなわちそれは、Pi (protease inhibitor) 遺伝子とよばれ第14染色体上に存在している。 α_1 -アンチトリプシンは遺伝的多型性を示すことが知られ、その遺伝形式は常染色体性共優性である。薄層ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法により、M型をはじめとしてZ型、S型等34個以上の対立遺伝子が認められる。M型は最も普通にみられる遺伝子でありM1、M2、M3型に分類され、Z型、S型は α_1 -アンチトリプシン欠損を示す遺伝子である。欠損遺伝子の頻度には人種差がみられ、Z型は欧米人(北欧、米国人では白人)に多く、S型は南欧に多く見られ、我が国をはじめとしたアジア諸国にはM型以外の変異型は少ないと言われている。

α_1 -アンチトリプシンの遺伝的欠損症が発見されるようになってから、Pi 遺伝子の検索が臨床的に注目されるようになった。1963年 Sweden の Laurell & Eriksson²⁶⁾は α_1 -アンチトリプシンの完全欠損 (PiZZ) を示した肺気腫の症例を報告した。その病態は、 α_1 -アンチトリプシンの完全欠損のため、白血球ライソゾーム由来の蛋白分解酵素による高度の組織障害を抑制できないことにより発症すると考えられた。その後1969年 Sharp ら²⁷⁾が小児肝硬変と、 α_1 -アンチトリプシンの不完全欠

損 (PiMZ) の関係を報告した。PiMZ では、 α_1 -アンチトリプシン血中濃度が PiMM の約半分になっているため阻害能低下がみられる上に、他の要因も関与して肝硬変が発症するといわれている。以上の2つが α_1 -アンチトリプシン欠損症の代表的な疾患である。国内でも、肺気腫や肝硬変等で欠損型のZ型遺伝子の関与がみられるとの報告がある²⁸⁾²⁹⁾。

これまでに、眼科領域でも α_1 -アンチトリプシン欠損型遺伝子と疾患の関連性を報告した文献が散見されている。しかし、どれもが急性前部ぶどう膜炎との関係である。急性前部ぶどう膜炎はHLA-B27との関連を認め³⁰⁾、 α_1 -アンチトリプシンのMZ型遺伝子が正常対照群に比して有意に高いという報告⁶⁾⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾と有意差がない⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾という両者の報告がみられ、定まった見解は得られていない。しかし、ベーチェット病患者に関しては詳細な報告はいまだみられていない。オーストラリアの Wakefield ら¹¹⁾の報告の一部に、網膜血管炎を有するベーチェット病の8例の記載が含まれているが、これでもZ型遺伝子は見られていない。

今回の結果では、ベーチェット病患者には、Z型遺伝子は正常対照群にも患者群にも1例も見られなかった。このことは、本疾患は欠損型遺伝子と関連がないことを示唆しているのかもしれない。一方、Z型遺伝子はヨーロッパに多く数%にみられ、日本人では極端に少なく報告も数えるほどである。したがって今回Z型遺伝子がみられなかったのは、人種差が強く反映している結果とも考えられた。

これまでは、欠損型遺伝子と疾患の関連につき注目されていたが、最近では、最も普通にみられる遺伝子であるM型遺伝子の subtype の分析がなされ、疾患との関連が論じられるようになってきている。例えば Papiha³¹⁾は、慢性関節リウマチの患者では欠損型遺伝子との相関はみられなかったが、M1M2型との関連があると述べている。眼科領域ではこのような検討を行っているものはみられない。そこで、本報告ではさらにその subtype の検討を行い、ベーチェット病では正常対照群に

比べて M2 の遺伝子頻度が高い傾向がみられた。これを眼症の重症度で比較すると、重症な眼底型病変を有するベーチェット病では表現型の M1 が少なく、M1M2 が多くみられた。このことは、M1M2 の表現型がぶどう膜炎の病態に影響をあたえることを示唆していると考えた。また、眼底型では M2 の遺伝子頻度が高い傾向がみられたことより、ベーチェット病患者では M2 の遺伝子が眼底病変を起こす宿主側の要因になっている可能性があるのではないかと考えた。本症の完全型と不全型とで、遺伝子構成に大きな差がみられないのは、不全型はいずれ完全型に移行する可能性を示し、両者を特に区別して考えなくて良いことが推計学的見地³²⁾のみならず遺伝子頻度の面からも示唆されていると考えられた。また、前眼部型と眼底型で表現型に差がみられるのは、ぶどう膜炎の発症機序そのものに違いがあり、その内因に α_1 -アンチトリプシンの遺伝子が強く関与していると思われた。

一般に α_1 -アンチトリプシンは、Z 型欠損遺伝子が疾患の発症に関与していることが知られているが、M 型遺伝子も、疾患の素因に質的(病型や重症度)に関与していると考えられ、これはベーチェット病のぶどう膜炎の発症にもあてはまると思われた。

2. Gm アロタイプ

ヒト免疫グロブリンにみられる遺伝的な違いをアロタイプと呼ぶ¹⁵⁾¹⁶⁾。Gm アロタイプ即ち免疫グロブリン IgG H 鎖の構造遺伝子座は、 α_1 -アンチトリプシン表現型遺伝子座と同じ第14染色体上に位置する。Gm アロタイプは一定の組合せで遺伝され、その組合せをハプロタイプと呼び、その4つのハプロタイプによって説明される表現型は、ホモ型が4つ、ヘテロ型が5つの計9つ得られる(表4)。

1980年に Gm アロタイプと重症筋無力症の間に免疫遺伝学的相関が見出され臨床的に注目されるようになった³³⁾。その後、SLE³⁴⁾、バセドウ病³⁴⁾、橋本病等の自己免疫性疾患³⁵⁾、家族性大腸腺腫症³⁶⁾、慢性肝疾患³⁷⁾、クローン病³⁸⁾³⁹⁾などで Gm との関連が相次いで報告されている。その中で、中

尾らが1980年に報告した、83名のベーチェット病患者における Gm アロタイプの検索の結果では関連を認めないと述べている³³⁾。本報告では症例数が29例と少なかったが、ベーチェット病患者と正常対象群との間に Gm ハプロタイプの遺伝子頻度に有意差を認める結果が得られた。すなわちハプロタイプ(1, 21)がベーチェット病と何らかの関連を持つ可能性が示唆された。ベーチェット病では IgG は発作期に増加し間寛期には減少すると言われているが⁴⁰⁾、免疫グロブリンの抗体蛋白としての機能に Gm アロタイプが何らかのかたちで関与しており、疾患の発症を制御しているとも考えられる。また免疫グロブリンはいくつかのサブクラスに分かれその各々の濃度とアロタイプとの検討を行うと興味深い結果が出るのかもしれない。これに関しては今後の検討が必要であると考えた。

3. HLA-B51と α_1 -アンチトリプシン表現型および Gm アロタイプの関連

HLA-B51の保有の有無にかかわらず α_1 -アンチトリプシンの表現型にも Gm アロタイプにも一定の傾向はみられなかった。このことより、 α_1 -アンチトリプシンの表現型、Gm アロタイプのそれぞれがベーチェット病に関わっている機序は、HLA-B51のそれとは違った役割をすることが示唆された。

結 論

日本人における眼症状を有するベーチェット病患者104名の α_1 -アンチトリプシンの表現型と、29名の Gm アロタイプの検討を行った。また、HLA-B51の保有の有無による両者の検討を行い、以下のような結果を得た。

1. α_1 -アンチトリプシンの表現型について

1) 表現型は、M1, M2, M1M2, M1M3, M2M3のバンドがみられた。

2) ベーチェット病患者の遺伝子頻度は、正常対照群のそれと有意差は見られなかった。また、両者ともに欠損型の Z 型遺伝子はみられなかった。

3) ベーチェット病の、完全型、不全型はそれぞれ正常対照群との間に有意差を認めなかった。眼病型別では正常対照群と比べ眼底型で M1 が少な

く ($p < 0.05$), M1M2が多く ($p < 0.05$)認められ, M1M2が眼底型の発症の宿主側の要因になっていると考えられた。しかし, 前眼部型と眼底型の間には有意差を認めなかった。

2. Gm アロタイプについて

Gm ハプロタイプで, ベーチェット病患者と正常対照群の間には有意差を認めた ($p < 0.01$).

すなわち, Gm アロタイプは, ベーチェット病の疾患感受性のひとつの要因であることが示唆された。

3. HLA-B51との関連について

HLA-B51保有の有無にかかわらず α_1 -アンチトリプシンの表現型および Gm アロタイプとの関連はみられなかった。

最後に御校閲をたまわりました内田幸男教授に深謝致します。また, 御指導, 御教示を頂きました小暮美津子教授をはじめ, 法医学教室の澤口彰子教授, 中村茂基講師, 大阪医大法医学教室の鈴木広一講師に心から御礼申し上げます。

なお, 本研究は厚生省特定疾患, ベーチェット病調査研究班から研究費の補助を受けて行ったものである。

文 献

- 1) 大野重昭: ぶどう膜炎の免疫遺伝, あたらしい眼科 1: 609-616, 1984
- 2) 猪熊茂子: α_1 -アンチトリプシン, 臨床免疫 8: 861-867, 1976
- 3) 平山千里, 右田俊介 編: 血漿タンパク質 構造・機能・病態, pp151-152, 医歯薬出版, 東京(1979)
- 4) 稲井真彌 編: 図説 臨床検査法 免疫血清学, pp244-249, 医歯薬出版, 東京(1980)
- 5) 森下玲児: α_1 -アンチトリプシン異常, 臨床検査 Mook 12: 49-55, 1982
- 6) Brewerton DA, Webley M, Murphy AH et al: The α_1 -antitrypsin phenotype MZ in acute anterior uveitis. Lancet i: 1103, 1978
- 7) Saari KM, Solja J, Sirpela M et al: α_1 -antitrypsin and acute anterior uveitis. Graefes Arch Klin Ophthalmol 216: 205-207, 1981
- 8) Grabner G, Pausch V, Mayr WR: Alpha-1-antitrypsin phenotypes in acute anterior uveitis. Ophthalmic Res 14: 1-4, 1982
- 9) Wakefield D, Breit SN, Clark P et al: Immunogenetic factors in inflammatory eye disease influence of HLA-B27 and alpha-1-antitrypsin phenotypes on disease expression.

Arthritis Rheu 25: 1431-1434, 1982

- 10) Møller P, Fagerhol MK: Pi phenotypes in patients with ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis, psoriasis and chronic prostatitis. Clin Genet 26: 339-341, 1984
- 11) Wakefield D, Easter J, Breit SN et al: α_1 Antitrypsin serum levels and phenotypes in patients with retinal vasculitis. Br J Ophthalmol 69: 497-499, 1985
- 12) Brewerton DA: The genetics of acute anterior uveitis. Trans Ophthalmol Soc UK 104: 248-249, 1985
- 13) Saari KM, Kaarela K, Korpela T: α_1 -antitrypsin in acute anterior uveitis and rheumatic diseases. Acta Ophthalmol 64: 522-529, 1986
- 14) Fearnley IR, Spalton DJ, Milford Ward A et al: α_1 -Antitrypsin phenotypes in acute anterior uveitis. Br J Ophthalmol 72: 636-639, 1988
- 15) 松本秀雄, 宮崎時子: ヒト免疫グロブリン・アロタイプの検査法, 臨床免疫 6: 393-400, 1974
- 16) 宮崎時子, 中尾実信, 松本秀雄: ヒト免疫グロブリン・アロタイプ, 臨床免疫 14: 130-136, 1982
- 17) 三宅和彦, 山中正己: α_1 -アンチトリプシンの表現型及び修飾の臨床的意義, 生物物理化学 27: 63-67, 1983
- 18) 松本秀雄, 鈴木広一: 血清型の検査, 臨床検査 32: 630-635, 1988
- 19) Cox DW, Johnson AM, Fagerhol MK: Report of nomenclature meeting for α_1 -antitrypsin. Hum Genet 53: 429-433, 1980
- 20) Terasaki PI, McClelland JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204: 998, 1964
- 21) Behçet H: Über rezidivierende, apthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 105: 1152-1157, 1937
- 22) 水島 裕: 総括研究報告, 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班業績 平成元年度研究業績集: 3-11, 1991
- 23) Ishikawa S, Miyata M, Fukuda T et al: Etiological consideration of Behçet's disease. In Behçet's Disease Pathogenetic Mechanism and Clinical Future (Inaba G ed) Proceedings of the International Conference on Behçet's Disease, pp25-31, University of Tokyo Press, Tokyo (1981)
- 24) 水木信久, 大野重昭, 鎌田光二ほか: ベーチェット病における免疫遺伝学的発症機構, 日眼会誌 95: 783-789, 1991
- 25) 高橋浩造: α_1 -アンチトリプシン欠損症とスー

- パーオキシサイドディスムターゼ欠乏症における肺病変, 臨床免疫 22 : 1371-1374, 1990
- 26) **Laurell CB, Eriksson S**: The electrophoretic alpha 1 globulin pattern of serum in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 15 : 132-140, 1963
- 27) **Sharp HL, Bridges RA, Krivit W et al**: Cirrhosis associated with α_1 -antitrypsin deficiency: A previously unrecognized disorder. *J Lab Clin Med* 73 : 934-939, 1969
- 28) 三宅和彦, 鈴木 宏, 岡 博ほか: 肝疾患における α_1 -アンチトリプシン表現型の研究, 肝臓 21 : 1599-1605, 1980
- 29) 山田邦子, 堀越公子, 伊藤洋子ほか: 諸種内科疾患における α_1 -antitrypsin 値について, とくに肺疾患を中心として, 日内会誌 61 : 245-250, 1972
- 30) 福田尚子, 小暮美津子, 島川真知子ほか: 非肉芽腫性前部ぶどう膜炎と HLA-B27 抗原, 日眼会誌 93 : 412-417, 1989
- 31) **Papiha SS, Pal B, Walker D et al**: α_1 Antitrypsin (PI) phenotypes in two rheumatic diseases: A reappraisal of the association of PI sub types in rheumatoid arthritis. *Ann Reum Dis* 48 : 48-52, 1989
- 32) 小暮美津子, 川本麻也, 高橋義徳ほか: 東京女子医大眼科のパーチェット病統計, 厚生省特定疾患パーチェット病調査研究班 昭和63年度研究業績集 : 70-71, 1989
- 33) **Nakao Y, Matsumoto T, Miyazaki T et al**: IgG heavy chain allotypes (Gm) in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 42 : 20-26, 1980
- 34) **Nakao Y, Matsumoto H, Miyazaki T et al**: Gm allotypes in myasthenia gravis. *Lancet* i : 677-680, 1980
- 35) **Nakao Y, Matsumoto H, Miyazaki T et al**: IgG heavy-chain (Gm) allotypes and immune response to insulin in insulin-requiring diabetes mellitus. *N Engl J Med* 304 : 407-409, 1981
- 36) **Pandey JP, Ebbesen P, Bulow S et al**: IgG heavy-chain (Gm) allotypes in familial polyposis coli. *Am J Genet* 39 : 133-136, 1986
- 37) **Schmidt W, Konigstedt B, Zipprich B et al**: Immunoglobulin allotypes and immunoreactivity in chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 34 : 206-211, 1987
- 38) **Biemond I, De Lange GG, Weterman IT et al**: Immunoglobulin allotypes in Crohn's disease in Netherlands. *Gut* 28 : 610-612, 1987
- 39) **Field LL, Boyd N, Bowen TJ et al**: Genetic markers and inflammatory bowel disease: Immunoglobulin allotypes (Gm, Km) and protease inhibitor. *Am J Gastroenterol* 84 : 753-755, 1989
- 40) 三好和夫, 白神 隼, 沼田幸子ほか: パーチェット病にみられる免疫血清学的所見の特徴, 厚生省特定疾患パーチェット病調査研究班 昭和49年度研究業績集 : 161-167, 1975