

氏名(本籍)	柴 ^{しば} 野 ^の 孝 ^{こう} 一 ^{いち} (茨城県)				
学位の種類	医学博士				
学位記番号	博甲第781号				
学位授与年月日	平成2年3月23日				
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	全身性エリテマトーデスおよび慢性関節リウマチ患者における Blast-1 抗原の遺伝子多型性 (Dissertation 形式)				
主査	筑波大学教授	医学博士	上野賢一		
副査	筑波大学教授	医学博士	岩崎洋治		
副査	筑波大学教授	医学博士	濱口秀夫		
副査	筑波大学助教授	理学博士	入江勇治		
副査	筑波大学助教授	医学博士	小山哲夫		

論文の要旨

〈目的〉

全身性エリテマトーデス (SLE) および慢性関節リウマチ (RA) の発症に、主要組織適合抗原 (MHC) の特定の型が関連していることはよく知られている。

一方1982年、Thorley-Lawson らの発見した新しい抗原 Blast-1 は、リンパ球間あるいはリンパ球と抗原提示細胞間の相互作用に関与する可能性が示唆されており、以上から Blast-1 抗原も HLA と同じように SLE および RA の発症や病態と関連があるか否かを検討することは、きわめて有意義なことと考えられる。

本研究はこの観点に立ち、次の点に関して検討した。

- 1) Blast-1 抗原の cDNA を用いて Southern プロット法による RFLP (restriction fragment length polymorphism 制限酵素切断片長多型) 解析を行ない、Blast-1 抗原が多型性を示すか否か。
- 2) Blast-1 抗原が多型性を示すとしたら、健常人と SLE あるいは RA 患者との間で遺伝子型頻度に差があるか。
- 3) Blast-1 抗原の特定の遺伝子型と、SLE あるいは RA の病態とに相関があるか。

〈対象および方法〉

1. 対象

対象はすべての日本人で、健常人102人(家系に SLE および RA 患者のないことを確認)、SLE 患

者39人, RA 患者47人である。

2. 方法

1) RFLP の解析は Blast-1 cDNA をプロブとして用いた Southern プロット法によって行なった。

2) 遺伝子型の頻度の分析, 遺伝子型による有意差の検定は, カイ二乗検定もしくは Fisher の直接確率計算法による検定によって行なった。発症年齢の平均値の差の検定は t 分布検定によった。

〈結 果〉

1. 46種の制限酵素をスクリーニングし *Bam* HI で RFLP が検出できることを発見した。

2. 健常人の家系分析の結果から Blast-1 遺伝子の *Bam* HI RFLP は Mendel の法則に従って遺伝すると考えられた。

3. 分析した39人の SLE 患者においては, その遺伝子型頻度は対照群に比して, ヘテロ接合体の頻度が有意に高く, その相対危険度は2.45であった。

4. 分析した47人の RA 患者においては, 遺伝子頻度は対照群に対して有意の差を示さなかった。

5. 対立遺伝子頻度に関しては, 対照群, SLE 群, RA 群の間に対して有意の差は認めなかった。

6. 臨床症状との相関に関しては, SLE において漿膜炎とヘテロ接合が, RA において肺線維症とホモ接合とが相関する傾向を示したが有意差はなかった。

〈結 論〉

1) SLE において Blast-1 遺伝子の *Bam* HI RFLP は健常人に比べてヘテロ接合体の頻度が高く (相関危険度2.45), また特定の症状 (漿膜炎) がヘテロ接合性と相関する傾向を示した。

2) RA において Blast-1 の *Bam* HI RFLP の遺伝子頻度および対立遺伝子頻度は健常人と変らなかったが, 特定の症状 (肺線維症) がホモ接合性と相関する傾向を示した。

Blast-1 遺伝子もしくはその近接する遺伝子が SLE と関連を示し, Blast-1 のヘテロ接合性が SLE の genetic marker として利用できる可能性が示唆された。また Blast-1 は RA の病態と関連を持つ可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究は新しいリンパ球分化抗原 Blast-1 と SLE, RA との相関を解析したもので, これらの疫患の genetic factor の面からの病態解明に貢献する可能性がある。

今後, 本抗原に関して, さらに SLE, RA の症例を増やして分析し, 他の膠原病についても検討することにより, 膠原病の病態とくにその genetic な面からの解明が期待される。

よって, 著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格があるものとみとめる。