

HLAを指標とした
口唇・口蓋裂における遺伝的研究



指導教官 高戸 毅 教授

東京大学大学院 医学系研究科

第三種博士課程

外科学専攻

坂田 康 彰

HLA を指標とした

口唇・口蓋裂における遺伝的研究

指導教官 高戸 毅 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成7年4月入学

第三種博士課程

外科学専攻

坂田 康 彰

HLA を指標とした

口唇・口蓋裂における遺伝的研究

指導教官 高戸 毅 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成7年4月入学

第三種博士課程

外科学専攻

坂田 康 彰

目次

I. 序論	1
II. 材料と方法	
1) 試料とコントロール	3
2) HLA DNA タイピング	3
a) PCR-SSOP 法 (sequence-specific oligonucleotide probing)	4
b) PCR-SSCP 法 (single-strand conformation polymorphism)	4
c) PCR-MPH 法 (microtiter plate hybridization)	4
d) PCR-PHFA 法 (preferential homoduplex formation assay)	5
3) 統計的解析	5
III. 結果	
1) HLA-B、-DRB1、-DPB1 各遺伝子座における陽性率	7
2) 患者集団を男女に分けた場合の HLA 遺伝子の関連の違い	7
3) 関連を示したアレルの相互作用の検討	8
IV. 考察	10
V. 結語	15

謝 辞 16

参考文献 17

図 表

1. 序 論

われわれ日本人を含むアジア人は、欧米人あるいはアフリカ人に比べ口唇、口蓋裂 (cleft lip and/or cleft palate, CL and/or CP) の発症率が高い(1-3)。日本人においては、1000 人中 1.7 人、欧米人では 1000 人中 1.0 人、アフリカ人に至っては僅か 1000 人中 0.4 人と、各民族集団間でその発症率は異なっている(4)。一卵性双生児の一致率は 100%ではなく、その遺伝様式は単純なメンデルの法則には従っていない。口唇・口蓋裂の遺伝様式については今なお定説はないが、Moore ら(5)は分子生物学的手法を用いて、X 染色体と口蓋裂遺伝子との連鎖を疑わせる家系について報告している。しかしながら、近年における統計遺伝学的研究により、現在ではポリジーンと環境要因が互いに関与し発症するいわゆる多因子遺伝説が有力である(6)。多因子遺伝における因子のうち、コーチゾン、フェニトイン、アスピリンなどの各種薬剤、ビタミン A、B₆、X 線照射、酸素欠乏などの環境要因に関する報告は多いが、遺伝要因に関する報告は比較的少ない。その中で、免疫遺伝学的な方面から遺伝マーカーの検索が試みられ、その基礎となる研究は近交系のマウスを用いて古くから行われている(7-14)。

まず、Fraser ら(7)は、Inbred Strain マウスを用いてコーチゾン誘発性口蓋裂の感受性は各系統により異なると報告し、その後、その系統による違いの決定因子としてマウスの主要組織適合複合体 (Major Histocompatibility Complex, 以下 MHC と略す)である H-2 が関連している(8-10)、ということが示された。また、H-2 ハプロタイプの違いにより口蓋のコーチゾンレセプターの発現レベルに差があり、それがコーチゾン誘発性口蓋裂の感受性に影響を与えているとする報告などもある(11-14)。

これらの報告は口唇、口蓋裂の病因としてヒトの MHC であるヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen, 以下 HLA と略す)と関連した遺伝要因の存

在の可能性を示唆するものである。HLA はこれまでに数多くの疾患との関連が示唆されており、その原因究明に役立っている。

口唇、口蓋裂と HLA との関係については、過去にいくつかの論争があった。口唇、口蓋裂を含む顎顔面奇形多発家系において混合リンパ球培養反応(mixed lymphocyte culture, MLC)が抑制されていることが報告され(15)、このことは、HLA 領域に顎顔面奇形を誘発する因子が存在することを示唆するものである。Bonner ら(16)は欧米人の口蓋裂患者と HLA-A2 とのあいだに関連がみられたと報告し、さらに彼らは欧米人およびメキシコ系アメリカ人の口唇口蓋裂患者において、HLA-A24 が増加していたとも報告している。われわれ日本人においては、HLA-Cw7 と口唇裂および口蓋裂患者との関連や、男性口蓋裂患者と HLA-A24 や HLA-B52 などとの関連が示唆されている(17)。また、男性口唇口蓋裂患者においては、HLA-A33 が減少していたとの報告もある(6)。しかしながら、これらすべての関連はやや信頼性に乏しく、corrected P 値 (Pc) の段階ではもはや有意性が見られなかった。

本研究において、口唇・口蓋裂と HLA との関連を明らかにするため、日本人口唇・口蓋裂患者に対して HLA class I 領域では HLA-B 遺伝子を、また、class II 領域では HLA-DRB1 および HLA-DPB1 遺伝子を塩基配列レベルでの DNA タイピングを行った。このような高精度の解析はこれまでに例がなく、これにより口唇・口蓋裂といくつかの HLA アリールとの間に強い関連をみいだすことができた。

II. 材料と方法

1) 試料とコントロール

対象は、東京大学医学部附属病院口腔外科に来院した日本人非血縁非症候群口唇・口蓋裂 (Cleft Lip with or without Cleft Palate, CL/P) 患者 46 例 (男性 23 例、女性 23 例) で、そのうち 45 例が口唇口蓋裂 (Cleft Lip and Palate, CLP) で、1 例が口唇裂 (Cleft Lip, CL) であった (図 1)。これらの発症率を考えると、口唇裂の症例が少なくなっているが、その理由は口唇裂単独症例はとくに咬合に異常をきたさないため、形成外科受診が多いためと考えられる。

患者あるいはその家族からインフォームドコンセントを得たうえで、患者本人から約 10ml の全血を採取し、赤血球溶解液 (10mM NaCl, 5mM MgCl₂, 10mM Tris pH 7.6) による処理の後、DNA 抽出キット (QIAamp Blood Kit, QIAGEN, Hilden, Germany) によりゲノム DNA の抽出を行った。

また、徳永ら(18)が行った東京地域在住の健常日本人 116 人における HLA-B、HLA-DRB1、HLA-DPB1 を含む HLA class I および class II 遺伝子解析の結果をコントロールデータとして用いた。

2) HLA DNA タイピング

HLA-B は多型性に富む部位が 2 つのエクソン (エクソン 2、エクソン 3) に分かれているため (図 2)、PCR-SSOP (sequence-specific oligonucleotide probing) 法、および PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism) 法 (18-20) を用い、HLA-DRB1 は PCR-MPH (microtiter plate hybridization) 法 (21)、さらに HLA-DPB1 は PCR-PHFA (preferential homoduplex formation assay) 法 (22) をそれぞれ用いてタイピングを行った。尚、PCR-MPH 法および PCR-PHFA 法は、近年新しく開発された方法である。

a)PCR-SSOP (sequence-specific oligonucleotide probing)法

エクソン 2 およびエクソン 3 を挟むようにプライマーを設定し、PCR 法により当該部位を増幅した (図 3)。増幅した DNA を変性後、メンブレン上にドット・プロットしたのちジゴキシゲニン標識プローブ(18-20)とハイブリダイゼーションさせた。次に酵素標識抗体を反応させ、最後に基質を加えて発色を得た。今回用いたプローブによる発色のハターンから、17 種類のグループに分類することができた (表 1)。HLA-B は、PCR-SSOP 法だけではタイピングできないアレルを含むため、さらに以下のような PCR-SSCP 法によるタイピングを行った。

b)PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism)法

エクソン 2 の 5'側に新たに BEX2-1、BEX2-2、BEX2-3、BEX2-4 の 4つのプライマーを設定し、BINT3-1C とで 1st PCR を行った (図 4)。次にイントロン 2 およびイントロン 3 にさらに新たなプライマーを設定し、2nd PCR (nested PCR)で増幅した後 (図 4)、増幅した DNA を変性後、各フラグメントをグリセロールなし 10%アクリルアミドゲルによる電気泳動を行った (表 2)。

c)PCR-MPH(microtiter plate hybridization)法

各々のプローブはオリゴヌクレオチドの繰り返しからなっており、さらに大腸菌の一本鎖 DNA 調製用ベクターに組み込んでいる。このプローブの各々があらかじめプレートの各ウェルに固定されている(図 5)。ビオチン標識プライマー (表 3) を用いて PCR 法により当該部位を増幅した。増幅した DNA を変性後、プレート上のプローブ(21)とハイブリダイゼーションさせた。次に酵素標識アビジンを反応させ、最後に基質を加えて発色を得た。得られた発色のハターンにより 8 種類のグループに分けたのち (Low resolution) (表 4)、さら

に、それぞれのグループに特異的なビオチン標識プライマー（表 3）を用いて PCR 法により当該部位を増幅した。同様に増幅した DNA を変性後、プレート上のプローブ(21)とハイブリダイゼーションさせタイピングを行った（High resolution）（表 5）。

d)PCR-PHFA (preferential homoduplex formation assay)法

両方の一本鎖 DNA を別々に標識した HLA 型既知の標準遺伝子断片を用意した。当該部位を PCR 法により増幅後、この標準 DNA と混和して加熱変性した。その後、ゆっくりと温度を低下させることにより、標準 DNA(22)と検体 DNA の間で二本鎖形成の競合反応を行わせた。残存する標準 DNA 二本鎖の量を 96 穴マイクロタイタープレート上の発色で測ることによって、標準 DNA と検体の異同を判定した。標準 DNA と検体の塩基配列が一致すれば発色がみられず、不一致があれば発色が得られる（図 6）。

3)統計的解析

患者集団における HLA-B、HLA-DRB1 および HLA-DPB1 遺伝子のそれぞれのアレルの陽性率とコントロールにおける陽性率とを、カイ 2 剰検定あるいは観測度数が 5 以下の場合はフィッシャーの直接確率計算法により比較検討し P 値を求めた。観測度数が 5 以上のものについては、とくにイエーツ補正は行わなかった。さらに、それぞれの遺伝子座で観察されたアレルの数を P 値に剰じて、corrected P 値 (Pc)を求めた。これは、それぞれのアレルについて P 値を求める際にそれぞれ独立に計算していることに起因するもので、本研究のような解析においては、独立に計算した回数だけ P 値に乗じることにより統計学的なバイアスを取り除くとする Pc 値まで求めて評価することが一般的であるからである (23)。また、それぞれの HLA アレルと口唇・口蓋裂との関連の強さを評価するために、Odds Ratio (OR)を以下のごとく計算した。

$$OR = (P+) \times (C-) / (P-) \times (C+) \quad \dots \textcircled{1}$$

ただし、①においてPは患者集団(patients)、Cはコントロール群 (controls)、
“+”は陽性者数、“-”は陰性者数をそれぞれ示す。

III. 結果

1) HLA-B、-DRB1、-DPB1

各遺伝子座における陽性率

116 人のコントロール群および 46 人の患者集団における HLA-B の陽性率を (表 6) に示す。HLA-B*1501 がコントロール群に比べ患者集団で頻度が高かった。ただし、Pc 値では有意水準には達しなかった (30.4% vs. 12.1%, OR = 2.52, $p = 0.004$, $pc = 0.09$)。同様に HLA-B*5101 もコントロール群に比べ患者集団に有意に増加していた (41.3% vs. 12.9%, OR = 3.19, $p = 0.0002$, $pc = 0.004$)。

興味深いことに、HLA-B*4403 はコントロール群では最も高い陽性率を示しているのに対し、患者集団では全く観察されなかった (0% vs. 21.6%, $p = 0.0002$, $pc = 0.004$)。

HLA-DRB1 の解析では、DRB1*0802 が、Pc 値ではわずかに有意にならなかったが、患者集団において頻度が高かった (21.7% vs. 6.0%, OR = 3.60, $p = 0.003$, $pc = 0.08$)。一方、DRB1*1302 は患者集団で全く観察されず、強い負の関連を示した (0% vs. 20.7%, $p = 0.0003$, $pc = 0.007$) (表 7)。

HLA-DPB1 の解析では、DPB1*0401 が患者集団でわずかに減少していることを除いて、陽性率で有意差の認められるアレルは存在しなかった (表 8)。

2) 患者集団を男女に分けた場合の

HLA 遺伝子の関連の違い

口唇・口蓋裂は女性に比べ、男性の方が高い頻度で発症することが知られており、そのため、(表 6) および (表 7) で有意性が確認されたアレルについて、患者集団を男女別に分けて解析を行った (表 9)。

まず、23 人の男性患者集団においては、HLA-B*5101 の陽性率がコントロール群に比べ有意に増加していた (47.8% vs. 12.9%, OR = 3.70, $p < 0.0001$, $pc <$

0.002)。一方、HLA-B*1501 の陽性率は男性患者集団において、有為な増加を示さなかった。しかしながら、23人の女性患者集団においては、HLA-B*1501の陽性率がコントロール群に比べ有意に増加していた (43.5% vs. 12.1%, OR = 3.60, $p = 0.0003$, $pc = 0.005$)のに対し、HLA-B*5101の陽性率は女性患者集団において、有為な増加を示さなかった。

さらに、HLA-DRB1*0802の陽性率の増加は、女性患者集団にのみ観察され(26.1% vs. 6.0%, OR = 4.32, $pc = 0.044$)、男性患者集団では有意な差は認められなかった。

なお、コントロール群を男女別にわけ解析を行っても、同様の結果を得ることができた (男性 B*5101; $pc < 0.001$, 女性 B*1501; $pc = 0.05$, 女性 DRB1*0802; $p = 0.07$)。

HLA-DPB1の各アレルの陽性率については患者集団を男女別にわけても、コントロール群と比べ有為な差が得られたアレルは存在しなかった。

3) 関連を示したアレルの相互作用の検討

有意な関連が示されたアレルの相互作用の可能性を評価するために、陽性率が増加していた3つのアレル、および患者集団で全く観察されなかった2つのアレルについて、それぞれいくつかの組み合わせを考え、その組み合わせの陽性率を患者集団とコントロール群との間で比較した (表10)。

HLA-B*4403 と HLA-DRB1*1302 のそれぞれが、患者集団において全く見られなかった (0% vs. 19.8%, OR = 0.00, $p = 0.003$; 0% vs. 19.8%, OR = 0.00, $p = 0.01$; 0% vs. 19.8%, OR = 0.00, $p = 0.01$)。HLA-B*4403 と HLA-B*1302 は日本人においては、典型的なハプロタイプを形成することが知られている (18)。また、HLA-B*5101 と HLA-DRB1*0802 の組み合わせが女性患者集団において増加傾向にあり、高い odds ratio を示した (13.0% vs. 1.7%, OR = 7.57, $p = 0.03$)。HLA-B*5101 と HLA-DRB1*0802 もまた我々日本人においてハプロ

タイプを形成すると報告されている (24)。陽性率が増加していた3つのアリアル組み合わせのORはそれぞれのアリアル単独でのORの和に近かった。

IV. 考 察

本研究は、HLA 遺伝子と口唇・口蓋裂の関連について、塩基配列レベルの DNA タイピングに基づいて調査されたものとしては、掌握し得た範囲では世界において最初の研究である。本研究では、もともと多くの対立遺伝子をもつことが知られている HLA 遺伝子の中でも、HLA class I および class II 遺伝子群において最も多くの対立遺伝子が報告されている HLA-B および HLA-DRB1 遺伝子に着目し解析を行った。また、これに加えて、他の HLA 遺伝子との間の連鎖不平衡が弱く、ある程度独立した多型システムを形成している HLA-DPB1 遺伝子も本研究の対象とした。

class I 領域における HLA-B*1501、HLA-B*5101 および class II 領域における HLA-DRB1*0802 と口唇・口蓋裂との有意な関連は、本研究による新しい知見である。ここで、患者集団の性別での解析結果の違い、すなわち、男性患者集団では HLA-B*5101 が顕著に増加し、女性患者集団では HLA-B*1501、HLA-DRB1*0802 が増加していたのは、口唇・口蓋裂の発症に性差があることに関連しているのではないかと思われる。本疾患のように、男女間で発生率の異なる多因子遺伝疾患とみられる HLA との関連についての研究の一つにリウマチがあげられる。太田ら (25) は、日本人においてリウマチの男女比は 1 : 4 で女性に多く発症するのに対し、HLA との関連では男性患者の方がより強く現れるが、この事実は、発症までのしきい値が高い男性においては、より多くの因子を必要とするわけで HLA もその因子の一つであり、リウマチが多因子遺伝疾患であることと矛盾しないと述べている。また、Ollier ら (26) は同様の研究で、男性リウマチ患者において特定の HLA ハプロタイプが高いのは男性の高いしきい値を越すための因子として働いていると述べている。

本研究において、発症率の高い、すなわち、しきい値の低い男性において HLA-B*5101 が有意に増加し(47.8% vs. 12.9%)、女性においても有意差は認

められないが増加傾向にあり(21.7% vs. 12.9%)、女性においては HLA-B*1501、HLA-DRB1*0802 が有意に増加し(43.5% vs. 12.1%、26.1% vs. 6.0%)、男性においても有意差は認められないが増加傾向にあった(21.7% vs. 12.1%、17.4% vs. 6.0%)ことは、それぞれのアレル自身もしくはそれぞれのアレルに連鎖した遺伝因子が、口唇・口蓋裂の発症促進因子として作用しており、男性よりも高いしきい値をもつ女性においては、それを上回る数あるいは強さの発症促進因子を持っていなければ発症しないと考えることができる(図7)。このことは、関連性を示したアレルの相互作用の検討(表10)において、陽性率が増加していた3つのアレル組み合わせの OR はそれぞれのアレル単独での OR の和に近かったことから想像し得る。また、HLA-B*4403 と HLA-DRB1*1302 が患者集団で全く見られなかったことは、それぞれのアレル自身もしくはそれぞれのアレルに連鎖した遺伝因子またはこのハプロタイプ上の遺伝因子が、口唇・口蓋裂の強力な発症抑制因子として作用していることが考えられる。また、OR がかなり低く、患者集団で1例のみ陽性となっている HLA-B*3901、HLA-B*4006、HLA-B*4801 についてはサンプル数を増加するなど今後の検討するべき課題ではあるが、HLA-B*4403 と HLA-DRB1*1302 と比べると、健常人集団との頻度の差は小さく、P 値を求めた時点で有意差が得られないことから、本研究においては口唇・口蓋裂の発症抑制因子との関連を結論づけることは困難と考える。なお、HLA-B*4403 と HLA-DRB1*1302 は、われわれ日本人において最も典型的なハプロタイプのうちのひとつであるが(18)、これらのアレルの組み合わせが実際にハプロタイプを組んでいるか否かを調べるには、患者の両親を含めた家系調査が必要であると思われる。

口唇・口蓋裂の多発家系における連鎖解析では、HLA 遺伝子と口唇・口蓋裂との関連について、過去に様々な結果(27-31)が報告されている。最近では Eiberg ら(32)が、6p24-p25 に口唇・口蓋裂を誘発する因子があると報

告したが、残念ながらこの領域は HLA 遺伝子が存在する 6p21.3 とは区別されるべき領域である。近年、マイクロサテライトマーカーを使った実験において口唇・口蓋裂と 6p23 領域の関連が見い出された (33-34)。本研究の結果は、この研究の結果を強く支持すると同時に、HLA 遺伝子あるいはその近傍の遺伝子と口唇・口蓋裂との関連を強く示唆するものである。さらに、今回の結果は、HLA-A33 抗原が患者集団で減少していたという石井の報告(17)にも合致する。これは、われわれ日本人において HLA-A33 抗原はそのほとんどが HLA-A*3303 によってコードされており、この HLA-A*3303 と、本研究で全く観察されなかった HLA-B*4403 および HLA-DRB1*1302 は、典型的なハプロタイプを構成する (18) ことが知られているからである。

それでは、なぜ、口唇・口蓋裂のような非免疫性の疾患の発症に、MHC 領域の遺伝子が関与しているのだろうか。まず、男女間で口唇・口蓋裂に対する感受性の違いがあるということを考慮すると、ひとつの可能性として考えられることは、本研究で示唆されたような男女間での HLA アレルの関連の違いが、胎児のホルモン環境に影響を与え、それが感受性の違いを引き起こしているのではないかということがあげられる。この仮説から考えられる最も有力な候補遺伝子は、21-ヒドロキシラーゼをコードする CYP21 である。この遺伝子は、HLA class I 領域と HLA class II 領域の間に位置する HLA class III 領域にあり、HLA 遺伝子多型と連鎖不平衡の状態にある可能性がある。CYP21 は、その塩基置換により 21-ヒドロキシラーゼ欠損症を引き起こす (35) ことが知られている。21-ヒドロキシラーゼ欠損症は 21 水酸化酵素チトクローム P450 (P450_{C21}) の先天的障害によりコルチゾール、アルドステロンの合成低下と副腎アンドロゲン合成亢進をきたす先天性副腎過形成 congenital adrenal hyperplasia (CAH) の一つで、副腎皮質不全と男性化徴候を呈し、副腎性器症候群にも含まれる。本症は CAH 全体の 90%以上を占めている。

マウスを使った実験では、マウスの MHC である H-2 複合体のハプロタイ

ブの違いにより口蓋裂に対する感受性が異なり、その感受性の違いは H-2 複合体あるいはその近傍にある遺伝子によってコントロールされる口蓋組織のグルココルチコイドレセプターの発現レベルが関与しているとする報告 (11-13) があった。しかしながら、Jaskoll ら (36) は近年、マウスにおける H-2 複合体の違いによるコルチコステロイド誘発性口蓋裂に対する感受性の差は、胎児期におけるグルココルチコイドレセプターの質的あるいは量的な違いによるものではないと報告した。さらに彼らは、H-2 複合体の違いによるコルチコステロイド誘発性口蓋裂に対する感受性の差は、胎児期の母体におけるコルチコステロイドの血中濃度に関連しており、その意味で、21 ハイドロキシシレースをコードする遺伝子の多型がこれに関与する可能性を示唆している。それゆえ、もし、マウスの母体における 21 ハイドロキシシレース多型に関連してコルチコステロイドの血中濃度に個体差が生じ、それが口蓋裂の感受性に関与しているならば、ヒトにおいても、CYP21 多型が口蓋裂の感受性に関与する可能性が考えられる。

さらに、HLA-DPB1 遺伝子座の約 170Kb ほど動原体側に位置し、レチノイン X レセプター・ベータをコードしている RXR-beta もまた候補遺伝子として考えられる。これは、妊娠中のマウスをレチノイン酸処理すると、その胎児の顎顔面領域に重度の奇形が起こることが知られており (37)、このため RXR-beta が顎顔面の発生に関与していることが考えられるからである。しかしながら、本研究において、RXR-beta の近傍に位置する HLA-DPB1 遺伝子の関連分析では、HLA-DPB1*0401 の僅かな減少傾向を認めるにとどまった。この結果のみでは、RXR-beta 多型と口唇・口蓋裂との関連を否定できないため、今後検討を要する。

最後に、顎顔面領域の奇形発症に HLA 遺伝子自身が関与する可能性について考察する。HLA 遺伝子産物として、HLA-class I 抗原があるが、これが細胞表面でキラー T 細胞に抗原提示し、これを認識したキラー T 細胞がその細胞

のアポトーシスを引き起こすといったメカニズムがある。このような、いわば細胞間認識のシステムの誤作動が顎顔面の奇形を誘発している可能性はないだろうか。つまり、ある HLA ハプロタイプでは胎児期の顎顔面領域の発育段階で不必要なアポトーシスを起こしやすい状態をつくり、組織の実質的な欠損が生じた結果、口唇・口蓋裂のような奇形が起こり得るのではないかと推察される。

本研究において、いくつかの HLA アリールと口唇・口蓋裂との間に関連がみいだされた。CYP21 や RXR-beta に対する研究は、現在進行中である。また、今後の研究課題として他の顎顔面奇形に対しても、HLA アリールの陽性率を患者集団で調べることは有意義であると考えられる。つまり、口唇・口蓋裂に代表されるように、顎顔面領域での奇形は多因子遺伝疾患ととらえるべきものも多く、この意味で、顎顔面奇形に対する遺伝的研究において、本研究で用いた遺伝子の多型解析のような手法による解明が期待される。

V. 結 語

- 1) 口唇・口蓋患者に対し HLA 遺伝子の多型解析を行った。
- 2) 男性患者集団において、HLA-B*5101 が顕著に増加していた。
- 3) 女性患者集団において、HLA-B*1501 が顕著に増加しており、また HLA-DRB1*0802 も増加傾向にあった。
- 4) 2)および 3)の結果から HLA-B*5101、HLA-B*1501 および HLA-DRB1*0802 もしくは、これらのアレルと連鎖不平衡にある遺伝因子が口唇・口蓋裂発症に対して、促進的に関与していることが示唆された。
- 5) 全患者集団において、HLA-B*4403 および HLA-DRB1*1302 が全く観察されなかったことから、HLA-B*4403 および HLA-DRB1*1302 もしくは、これらのアレルと連鎖不平衡にある遺伝因子が口唇・口蓋裂発症に対して、抑制的に関与していることが示唆された。
- 6) HLA-DPB1 の解析では、有意差を得られるアレルはなかった。

謝 辞

本研究は、主として東京大学医学部人類遺伝学教室において行いました。研究の機会を快く与えてくださり、さらに日頃より御指導下さった同教室の徳永勝士教授には心より厚く御礼申し上げます。

東京大学医学部口腔外科学教室の高戸毅教授には、4年間に渡り御指導下さいまして深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1 Chung CS, Bixler D, Watanabe T, Koguchi H, Fogh-Andersen P. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison of Danish and Japanese data. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 603-11
- 2 Hu DN, Li JH, Chen HY et al. Genetics of cleft lip and cleft palate in china. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 999-1002
- 3 Melnick M, Marazita ML, Hu DN. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Chinese kindreds. *Am J Med Genet* 1986; 2(Suppl): 183-90
- 4 Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet* 1970; 22: 336-52
- 5 Moore GE, Ivens A. Linkage of an X-chromosome cleft palate gene. *Nature* 1987; 326: 91-92
- 6 Ishii M. Genetic study on cleft lip and/or cleft palate 2. Immunogenetic study by making use of HLA. *Jap J Oral Maxillofac Surg* 1991; 37: 1114-21 (in Japanese)
- 7 Fraser FC, Fainstat TD. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. *Pediatrics* 1951; 8: 527-33

8 Kalter H. Sporadic congenital malformations of newborn inbred mice. *Teratology* 1986; 1: 193-200

9 Bonner JJ, Slavkin HC. Cleft palate susceptibility linked to histocompatibility-2 (H-2) in the mouse. *Immunogenetics* 1975; 2: 213-18

10 Tyan ML, Miller KK. Genetic and environmental factors in cortisone induced cleft palate. *Proc Soc Experimental Biol and Med* 1978; 158: 716-21

11 Melnick M, Jaskoll T, Slavkin HC. Corticosteroid-induced cleft palate in mice and H-2 haplotype: maternal and embryonic effects. *Immunogenetics* 1981; 13: 443-50

12 Goldman AS, Katsumata M, Yaffe SJ, Gasser DL. Palatal cytosol cortisol-binding protein associated with cleft palate susceptibility and H-2 genotype. *Nature* 1977; 265: 643-45

13 Salomon DS, Pratt RM. Glucocorticoid receptors in murine embryonic facial mesenchyme cells. *Nature* 1976; 264: 174-77

14 Salomon DS, Pratt RM. Involvement of glucocorticoids in the development of the secondary palate. *Differentiation* 1979; 13: 141-54

15 Rapaport FT, Bach FH, Bachraroff RJ et al. The major

histocompatibility complex (HLA) as a genetic marker in human craniofacial anomalies. *Tissue Antigens* 1979; 14: 407-21

16 Bonner JJ, Teraski PI, Thompson P et al. HLA phenotype frequencies in individuals with cleft lip and/or cleft palate. *Tissue Antigens* 1978; 12: 228-32

17 Watanabe T, Ohishi M, Tasiro H. Population and family studies of HLA in Japanese with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 1984; 21: 293-300

18 Tokunaga K, Ishikawa Y, Ogawa A et al. Sequence-based association analysis of HLA class I and II alleles in Japanese supports conservation of common haplotypes. *Immunogenetics* 1997; 46: 199-205

19 Lin L, Tokunaga K, Tanaka H et al. Further molecular diversity in the HLA-B15 group. *Tissue Antigens* 1996; 47: 265-74

20 Bannai M, Tokunaga K, Yanaka H et al. HLA-B22 group alleles in Japanese. *Tissue Antigens* 1997; 49: 376-82

21 Kawai S, Maekawajiri S, Tokunaga K et al. A routine low resolution and high resolution typing of HLA-DRB gene using PCR-MPH(microtiter plate hybridization) method. *Eur J Immunogen* 1996; 23: 471-86

- 22 Oka T, Matsunaga H, Tokunaga K, Mitsunaga S, Juji T, Yamane A. A simple method for detecting single base substitutions and its application to HLA-DPB1 typing. *Nucl Acids Res* 1994; 22: 1541-47
- 23 Bengtsson BO and Thomson G. Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. *Tissue Antigens* 1981; 18: 356-363
- 24 Akaza T, Imanishi T, Fujiwara K et al. HLA allele and haplotype frequencies in Japanese. *Transplantation Now* 1994; 7(Suppl): 87-99 (in Japanese)
- 25 Ohta N, Nishimura YK et al. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1982; 5: 123-132
- 26 Ollier W, Venables PJW et al. HLA antigen associations with extra-articular rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1984; 24: 279-291
- 27 Mehra S, Verma IC. Ecogenetics of congenital craniofacial malformation. [International Committee on the Human Genome] *Am J Hum Genet* 1991; 49(Suppl): A150
- 28 Van Dyke DC, Goldman AS, Spielman RS, Zmijewski CM, Oka SW. Segregation of HLA in sibs cleft lip or cleft lip and palate: Evidence against linkage. *Cleft Palate J* 1980; 17: 189-93

29 Hacht JT, Wang Y, Conner B, Balton SH, Daiger SP. Nonsyndromic cleft lip and palate: No evidence of linkage to HLA or factor 13A. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 1230-33

30 Vintiner GM, Lo KK, Holder SE, Minter RM, Malcom S. Exclusion of candidate genes from a role in cleft lip with or without cleft palate: Linkage and association studies. *J Med Genet* 1993; 30: 773-78

31 Blanton SH, Crowder E, Malcom S et al. Exclusion of linkage between cleft lip or without cleft palate and marker on chromosome 4 and 6. *Am J Hum Genet* 1996;58:239-41

32 Eiberg H, Bixler D, Nielsen LS, Conneally PM, Mohr J. Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clin Genet* 1987; 32: 129-32

33 Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L et al. Nonsyndromic cleft lip and palate: Evidence of linkage to microsatellite marker on 6p23. *Am J Hum Genet* 1995;56: 337-39

34 Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. Evidence of linkage to 6p23 and genetic heterogeneity in nonsyndromic cleft lip or without cleft palate. *Genomics* 1997; 43: 216-20

35 Globeman H, Amor M, Parker KL, New MI, White PC. Nonsense mutation causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1988:

82: 139-44

36 Jaskoll T, Choy HA, Chen H, Melnick M. The CORT-GR signal transduction pathway and CORT-induced cleft palate in congenic mice.

J Craniofac Genet Dev Biol 1995; 15: 57-65

37 Granström G, Mikkonen AK, Zellin G. Malformations of the maxillofacial region induced by retinoids in an experimental system. *Int J*

Oral Maxillofac Surg 1990;19: 167-71

口唇裂

(Cleft Lip, CL)

-裂が口唇に限局-

口唇口蓋裂

(Cleft Lip and Palate, CLP)

-裂が口唇から口蓋におよぶ-

口唇・口蓋裂

(Cleft Lip with or without
Cleft Palate, CL/P)

-CLあるいはCLP-

口蓋裂

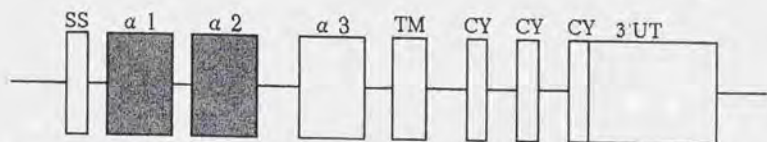
(Cleft Palate, CP)

-裂が口蓋に限局-

図1. 口唇・口蓋裂の臨床的分類

口唇裂 (Cleft Lip, CL) および口唇口蓋裂 (Cleft Lip and Palate, CLP) は、口蓋裂単独症例 (Cleft Palate, CP) とは発生学的に系統が異なるとされ、口唇・口蓋裂 (Cleft Lip with or without Cleft Palate, CL/P) と表記し、区別される。

Class I α 鎖遺伝子



Class II β 鎖遺伝子

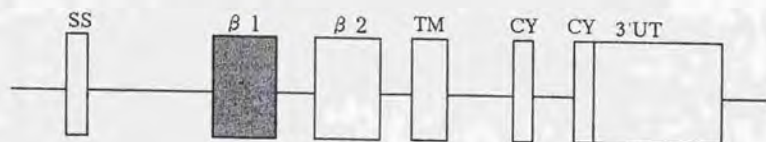
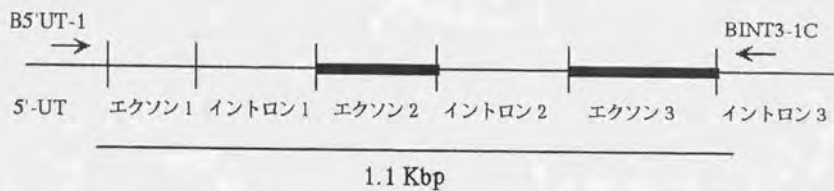


図2. HLA-class I および classII遺伝子のエクソン/イントロン構成
 $\alpha 1 \sim \alpha 3$ 、 $\beta 1 \sim \beta 2$ は各ドメインを示す。SS: シグナル配列、TM: 膜貫通部分、
 CY: 細胞質部分、3'UT: 3'非翻訳領域。■: 高度な多型性を示す部位。 $\alpha 1$ および $\alpha 2$
 はそれぞれエクソン2およびエクソン3によってコードされる。



B5'UT-1 5'-TTCTAAAGTCCCCACGCACCC-3'

BINT3-1C 5'-AGATGGGGAAGGCTCCCCACT-3'

図3. PCR-SSOP法のためのHLA-B座特異的プライマーの設定
HLA-Bで多型性を示すエクソン2およびエクソン3を挟むようにプライマーを設定した。

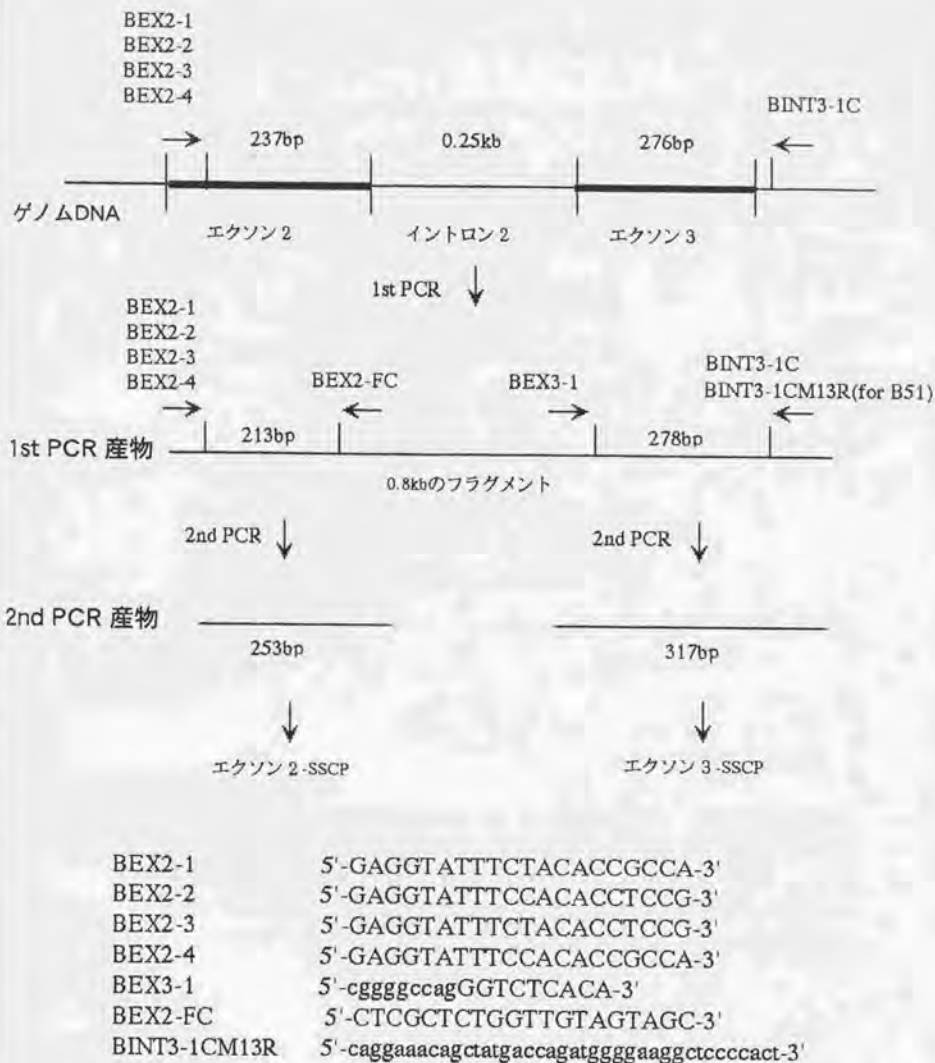


図4. PCR-SSCP法のためのHLA-B座特異的プライマーの設定

1st PCRのためのプライマー (BEX2-1, -2, -3, -4, BINT3-1C) をエクソン2およびエクソン3を挟むように設定した。さらに2nd PCRのためのプライマー (BEX2-FC, BEX3-1, BINT3-1CM13R) を設定した。ただし、B51のグループに関してはSSCPの精度を上げるため、B51に特異的なプライマーであるBINT3-1CM13Rを使用した。また、プライマーの塩基配列における大文字はエクソン部分、小文字はイントロン部分を表わす。2nd PCR産物をSSCP用フラグメントとした。

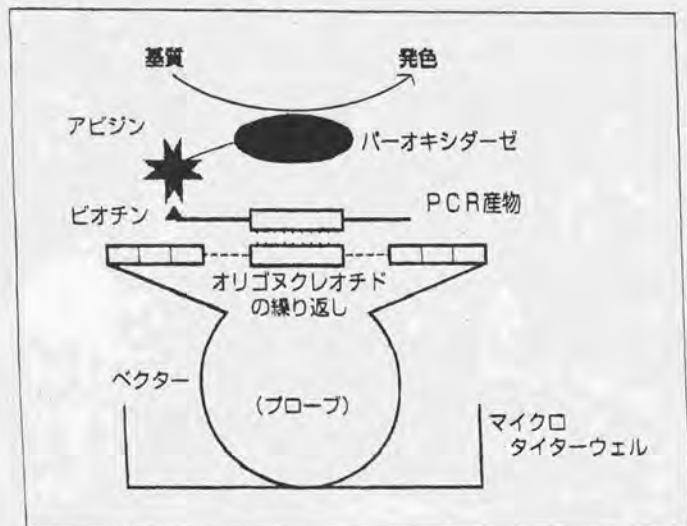


図5. PCR-MPH法の原理図

各々のプローブはオリゴヌクレオチドの繰り返しからなっており、さらに大腸菌の一本鎖DNA調製用ベクターに組み込んでいる。このプローブの各々があらかじめプレートの各ウェルに固定されている。ビオチン標識プライマーを用いて検体のHLA遺伝子をPCR法で増幅する。この検体を変性後、プレート上のプローブとハイブリダイゼーションさせる。次に酵素標識アビジンを反応させ、最後に基質を加えて発色を得る。

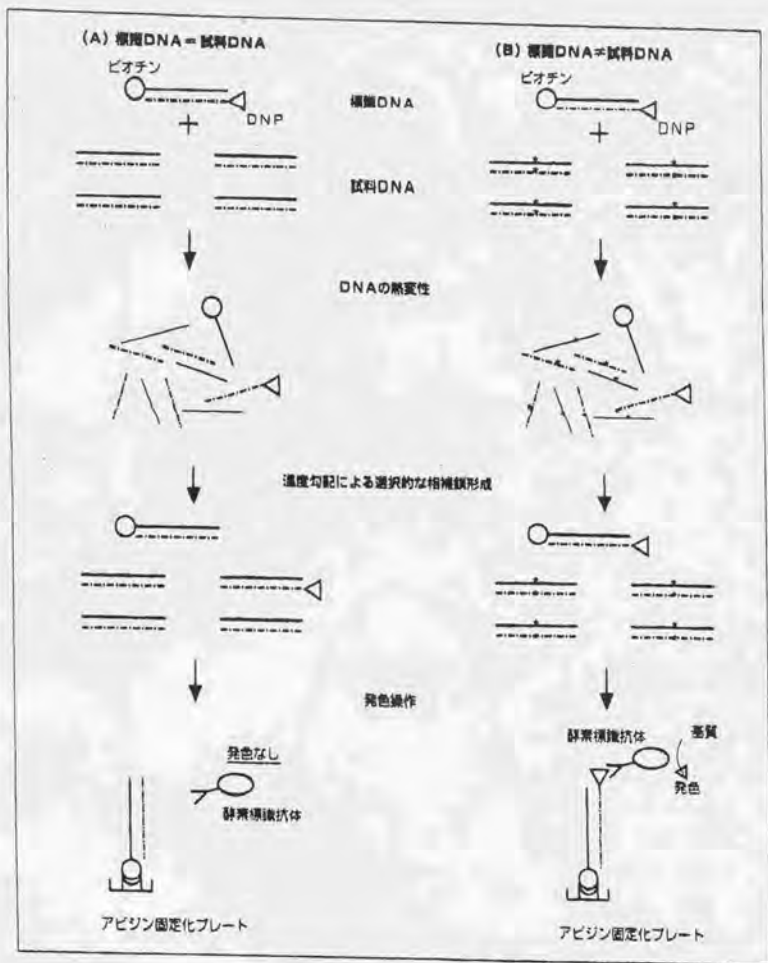
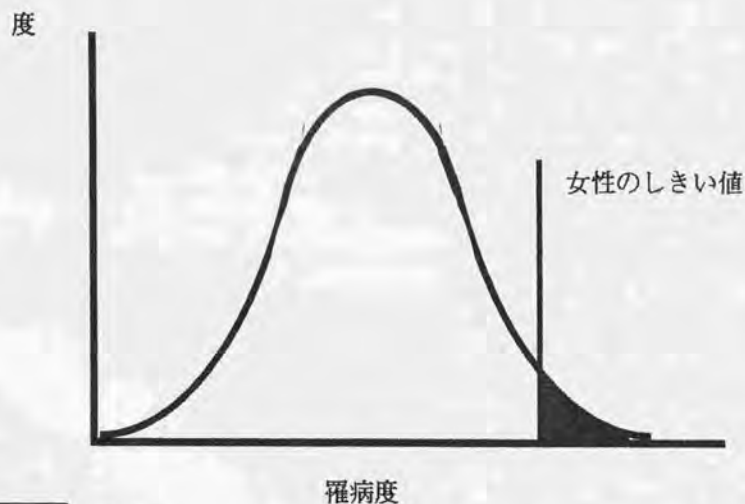
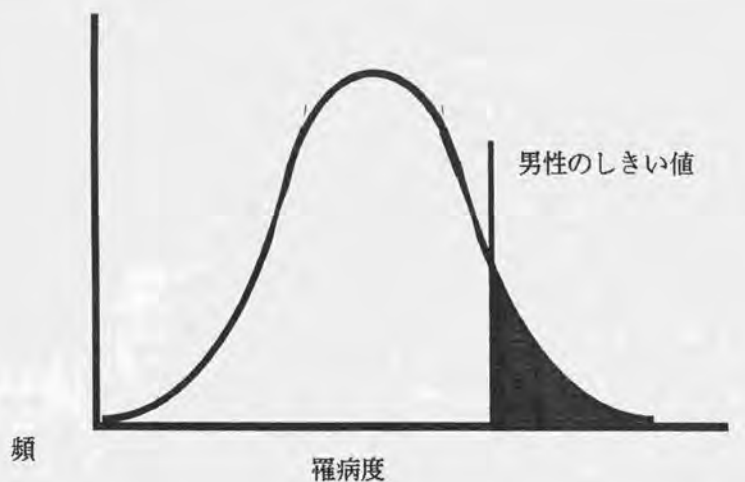


図6. PCR-PHFA法の原理図

両方のDNA鎖を別々に認識したHLA型既知の標準遺伝子断片を用意する。検体をPCR法により増幅後、この標準DNAと混和して加熱変性する。その後、ゆっくりと温度を低下させることにより、標準DNAと検体DNAの間で二本鎖形成の競合反応を行わせる。残存する標準DNA二本鎖の量を96穴マイクロタイタープレート上の発色を測ることによって、標準DNAと検体の異同を判定できる。標準DNAと検体の塩基配列が一致すれば発色はみられず、不一致があれば発色が得られる。



■ : 発症者

図7. 口唇・口蓋裂発症における男女間でのしきい値の相違
 CL/Pは臨床的に女性よりも男性に発症しやすく、これは、本疾患を多因子遺伝疾患としてとらえたとき、女性が発症するためには男性に比してより多くの因子を必要であるとする男女間でのしきい値の相違を考えると容易に理解し得る。

アレルグループ	プローブ										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	BEX2-1P	BEX2-2P	BEX2-3P	BEX2-4P	140-1	200-1	200-2	270-1	270-2	350-1	600-1
*1301				+	+	+					
*1302				+	+	+				+	
*1501/1511				+		+					
*3501/5301				+			+				
*3701		+					+				
*3901/3902/3802	+										
*3904/1518				+							
*4002/4003		+			+						
*4006		+			+					+	
*4402/4403				+	+						
*4601				+		+		+			
*4801	+										+
*5101-5103/5201				+			+			+	
*5401/5502/5601				+					+	+	
*5504/5603				+					+		
*5901				+						+	
*4001/4007			+		+						+
*6701	+								+		
*0702	+								+		+

表1. 判定表: PCR-SSOP (HLA-B)

「+」はそのプローブとの陽性反応を示す。この陽性反応の組み合わせによって、19種類のアレルグループに分類が可能。

1 st PCR グループ	アリアル グループ	アリアル	泳動温度	
			エクソン2	エクソン3
BEX2-1	B5	B*51, B*5201, B*5202, B*5301	22°C	30°C
	B13	B*1301, B*1302	15°C	30°C
	B15	B*1501, B*1511, B*1518	22°C	30°C
	B22	B*5401, B*5501, B*5502, B*5601	22°C	30°C
	B35	B*3501	22°C	30°C
	B44	B*4402, B*4403, B*4406	22°C	30°C
	B46	B*4601	22°C	30°C
	B59	B*5901	22°C	30°C
BEX2-2	B61	B*4002, B*4005, B*4006	22°C	30°C
	B18	B*1801, B*1802	22°C	30°C
	B37	B*3701	22°C	30°C
BEX2-3	B7	B*0702, B*0705	22°C	22°C
	B16	B*3802, B*3901, B*3902	22°C	30°C
	B48	B*4801	22°C	22°C
	B67	B*6701	22°C	22°C
BEX2-4	B60	B*4001, B*4007	22°C	30°C
BEX2-1	B51	B*5101, B*5102, B*5103		30°C

表2. HLA-B座におけるSSCPの温度条件

SSOPの情報により1 st PCRでBEX2-1, -2, -3, -4の4つのグループに分類し、エクソン2およびエクソン3に分けてSSCPを行い、アリアルを決定した。ただし、B51グループのエクソン3は、SSCPの精度を上げるためBEX3-1/BINT3-1CM13Rのプライマーセットを使用した。また、泳動ゲルはグリセロールなし10%アクリルアミドゲルを使用した。

Low resolution 用プライマーセット

DRBAMP-C 5'-biotin-TCGTGTCCCCACAGCACGT-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

High resolution 用プライマーセット

DR1 グループ

DRBAMP-1 5'-biotin-TTCTTGTGGCAGCTTAAGTT-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

DR2 グループ

DRBAMP-2 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

DR4 グループ

DRBAMP-4 5'-biotin-GTTTCTTGGAGCAGGTTAAAC-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

DR12/8 グループ

DRBAMP-12/8 5'-biotin-TTCTTGGAGTACTCTACGGG-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

DR3/6 グループ

DRBAMP-3/11/13/14 5'-biotin-TTCTTGGAGTACTCTACGTC-3'
DRBAMP-B 5'-biotin-CCGCTGCACTGTGAAGCTCT-3'

表3. PCR-MPH法に用いたプライマーセット

Low resolution および High resolution における antisense プライマーは、すべて DRBAMP-B を使用した。High resolution 用プライマーの sense プライマーは、それぞれのグループに特異的である。

アリアルグループ	プローブ															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
	2801J	1002J	7004	1004	5703J	3705J	10XYJ	1006	70J	1007	1008J	1003NJ	1005	7003	7007	
DR1	*0101/0102	+														
	*0103	+														+
DR2	*1501/1502/1601		+													
	*1602		+													+
DR3	*0301-0303			+				+					+			
DR4	*0401/0403-0411				+											
	*0402				+											+
DR11	*1101/1103					+		+					+			
	*1102					+		+					+			+
DR12	*1201-1202							+	+						+	
DR6	*1301-1302								+				+			+
	*1401-1402/1405								+				+			
	*1403								+	+			+			+
	*1404								+						+	
DR7	*0701								+							
DR8	*0801-0804/0809								+	+					+	
DR9	*0901										+					
DR10	*1001											+				

表4. 判定表: PCR-MPH (DRB1 Low resolution)

「+」はそのプローブとの陽性反応を示す。Low resolution では、この陽性反応の組み合わせにより、DR1、DR2、DR4、DR12/8、および DR3/6 の5つのグループに分類される。DR7、DR9 および DR10 は、該当するアリアルが日本人では1つしか存在しないので、この段階でアリアルを判定できる。

アリアル	プローブ				
	1	2	3	4	5
	7007	7012J	8601	8602	2801J
*0101		+	+		+
*0102		+		+	+
*0103	+		+		+

表5-1. 判定表: PCR-MPH (DR1 High resolution)

アリアル	プローブ				
	1	2	3	4	5
	7002	7003	7011N	8601	8603
*1601	+			+	
*1602		+		+	
*1502			+	+	
*1501			+		+

表5-2. 判定表: PCR-MPH (DR2 グループ High resolution)

アリアル	プローブ									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	3713	3715	5701	5702	7005	7006J	7007	7012J	8601	8603J
*0401	+		+		+				+	
*0402	+		+				+			+
*0403	+		+			+				+
*0404	+		+					+		+
*0405	+			+				+	+	
*0406		+	+			+				+
*0407	+		+			+			+	
*0408	+		+					+	+	
*0409	+			+	+				+	
*0410	+			+				+		+
*0411	+			+		+				+

表5-3. 判定表: PCR-MPH (DR 4 グループ High resolution)

アリアル	プローブ							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	3713	5701	5702	7002	7010	8601	8602	8603J
*0801	+		+	+		+		
*0802	+	+		+		+		
*0803			+	+	+	+		
*0804	+	+		+				+
*0809		+		+		+		
*1201					+		+	
*1202				+			+	

表5-4. 判定表: PCR-MPH (DR8/12 グループ High resolution)

	プローブ										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
アリアル	2809J	3703	3713	5704	7002	7003	7007	7009	7012J	8601	8603J
*0301		+									+
*0302	+	+								+	
*0303	+	+									+
*1101			+		+					+	
*1102			+				+				+
*1103			+								+
*1104			+		+						+
*1301		+					+				+
*1302		+					+			+	
*1401				+				+			+
*1402	+	+							+	+	
*1403		+				+				+	
*1405								+			+

表5-5. 判定表: PCR-MPH (DR3/6 グループ High resolution)

HLA-B alleles	Patients n=46	Controls n=116	Comparisons		
			OR	P value	Pc value
*0702	4 (8.7)	12 (10.3)	0.84	N.S.	
*1301	3 (6.5)	3 (2.6)	2.52	N.S.	
*1302	1 (2.2)	1 (0.9)	2.52	N.S.	
*1501	14 (30.4)	14 (12.1)	2.52	0.004	0.09
*1518	3 (6.5)	4 (3.4)	1.89	N.S.	
*3501	5 (10.9)	17 (14.7)	0.74	N.S.	
*3701	1 (2.2)	3 (2.6)	0.84	N.S.	
*3901	1 (2.2)	8 (6.9)	0.32	N.S.	
*4001	5 (10.9)	14 (12.1)	0.90	N.S.	
*4002	4 (8.7)	15 (12.9)	0.67	N.S.	
*4006	1 (2.2)	11 (9.5)	0.23	N.S.	
*4403	0	25 (21.6)	0.00	0.0002	0.004
*4601	5 (10.9)	13 (11.2)	0.97	N.S.	
*4801	1 (2.2)	10 (8.6)	0.25	N.S.	
*5101	19 (41.3)	15 (12.9)	3.19	0.0002	0.004
*5201	7 (15.2)	24 (20.7)	0.74	N.S.	
*5202	1 (2.2)	0	-	N.S.	
*5401	5 (10.9)	15 (12.9)	0.84	N.S.	
*5502	5 (10.9)	5 (4.3)	2.52	N.S.	
*5901	1 (2.2)	2 (1.7)	1.26	N.S.	
*6701	2 (4.3)	4 (3.4)	1.26	N.S.	

表6. 口唇・口蓋裂患者におけるHLA-Bアレルの陽性率

N.S.: not significant, OR: odds ratio, 括弧内は%を示す。

HLA-DRB1 alleles	Patients n=46	Controls n=116	Comparisons		
			OR	P value	Pc value
*0101	6 (13.0)	11 (9.5)	1.38	N.S.	
*0401	2 (4.4)	2 (1.7)	2.52	N.S.	
*0403	5 (10.9)	6 (5.2)	2.10	N.S.	
*0405	7 (15.2)	28 (24.1)	0.63	N.S.	
*0406	4 (8.7)	8 (6.9)	1.26	N.S.	
*0410	2 (4.4)	2 (1.7)	2.52	N.S.	
*0701	1 (2.2)	1 (0.9)	2.52	N.S.	
*0802	10 (21.7)	7 (6.0)	3.60	0.003	0.08
*0803	7 (15.2)	15 (12.9)	1.18	N.S.	
*0809	1 (2.2)	0	-	N.S.	
*0901	10 (21.7)	35 (30.2)	0.72	N.S.	
*1001	1 (2.2)	1 (0.9)	2.52	N.S.	
*1101	1 (2.2)	3 (2.6)	0.84	N.S.	
*1201	4 (8.7)	7 (6.0)	1.44	N.S.	
*1202	2 (4.4)	4 (3.4)	1.26	N.S.	
*1301	1 (2.2)	1 (0.9)	2.52	N.S.	
*1302	0	24 (20.7)	0.00	0.0003	0.007
*1401	4 (8.7)	7 (6.0)	1.44	N.S.	
*1403	3 (6.5)	7 (6.0)	1.08	N.S.	
*1404	2 (4.4)	0	-	0.08	
*1405	2 (4.4)	7 (6.0)	0.72	N.S.	
*1501	6 (13.0)	12 (10.3)	1.26	N.S.	
*1502	9 (19.6)	21 (18.1)	1.08	N.S.	
*1602	1 (2.2)	4 (3.4)	0.63	N.S.	

表7. 口唇・口蓋裂患者におけるHLA-DRB1アレルの陽性率
 N.S.: not significant, OR: odds ratio、括弧内は%を示す。

HLA-DPB1 alleles	Patients n=46	Controls n=116	Comparisons		
			OR	P value	Pc value
*0201	18 (39.1)	52 (44.8)	0.87	N.S.	
*0202	3 (6.5)	16 (7.7)	0.84	N.S.	
*0301	5 (10.9)	10 (8.6)	1.26	N.S.	
*0401	2 (4.3)	20 (17.2)	0.25	0.04	N.S.
*0402	7 (15.2)	15 (12.9)	1.18	N.S.	
*0501	28 (60.9)	72 (62.1)	0.98	N.S.	
*0601	1 (2.2)	0	-	N.S.	
*0901	11 (23.9)	18 (15.5)	1.54	N.S.	
*1301	2 (4.3)	6 (5.2)	0.84	N.S.	

表8. 口唇・口蓋裂患者におけるHLA-DPB1アレルの陽性率
 N.S.: not significant、OR: odds ratio、括弧内は%を示す。

HLA alleles	Patients	Controls	Comparisons		
			OR	P value	Pc value
Male					
B*1501	5/23 (21.7)	14/116 (12.1)	1.80	N.S.	
B*4403	0/23 (0.0)	25/116 (21.6)	0.00	0.01	
B*5101	11/23 (47.8)	15/116 (12.9)	3.70	<0.0001	<0.002
DRB1*0802	4/23 (17.4)	7/116 (6.0)	2.88	N.S.	
DRB1*1302	0/23 (0.0)	24/116 (20.7)	0.00	0.01	
Female					
B*1501	10/23 (43.5)	14/116 (12.1)	3.60	0.0003	0.005
B*4403	0/23 (0.0)	25/116 (21.6)	0.00	0.01	
B*5101	5/23 (21.7)	15/116 (12.9)	1.68	N.S.	
DRB1*0802	6/23 (26.1)	7/116 (6.0)	4.32	0.003	0.04
DRB1*1302	0/23 (0.0)	24/116 (20.7)	0.00	0.01	

表9. 男女に分けた場合のHLA遺伝子とCL/Pとの関連性の相違

N.S.: not significant, OR: odds ratio, 括弧内は%を示す。

HLA allele combinations	Patients	Controls	Comparisons	
			OR	P value
Total				
B*1501/ B*5101	1/46 (2.2)	2/116 (1.7)	1.26	N.S.
B*1501/DRB1*0802	2/46 (4.3)	2/116 (1.7)	2.52	N.S.
B*5101/DRB1*0802	5/46 (10.9)	2/116 (1.7)	6.30	0.02
B*4403/DRB1*1302	0/46 (0.0)	23/116 (19.8)	0.00	0.0003
Male				
B*1501/ B*5101	1/23 (4.3)	2/116 (1.7)	2.52	N.S.
B*1501/DRB1*0802	0/23 (0.0)	2/116 (1.7)	0.00	N.S.
B*5101/DRB1*0802	2/23 (8.7)	2/116 (1.7)	5.04	N.S.
B*4403/DRB1*1302	0/23 (0.0)	23/116 (19.8)	0.00	0.01
Female				
B*1501/ B*5101	0/23 (0.0)	2/116 (1.7)	0.00	N.S.
B*1501/DRB1*0802	2/23 (8.7)	2/116 (1.7)	5.04	N.S.
B*5101/DRB1*0802	3/23 (13.0)	2/116 (1.7)	7.57	0.03
B*4403/DRB1*1302	0/23 (0.0)	23/116 (19.8)	0.00	0.01

表10. 関連性を示したアレルの相互作用の検討

N.S. : not significant, OR: odds ratio, 括弧内は%を示す。

全論製本
ヤマザキ
☎(03) 3958-1681

