

[シンポジウム1 / 子宮内膜症の病因に関する基礎研究]

子宮内膜症の疾患感受性における killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) と HLA 抗原クラス I / II 遺伝子型の関連

- 1) 京都府立医科大学大学院女性生涯医科学
- 2) 生体応答情報研究所

北脇 城, 徐 冰, 石原 広章, 尾林 博²⁾, 本庄 英雄

目 的

子宮内膜症は、多遺伝子性の素因のもとに環境因子が加わって発生する慢性炎症性疾患である。NK細胞の機能低下と本疾患の病態とを関連づける多くの証拠が提示されている。HLAクラスI、クラスII遺伝子は免疫応答機構に重要な役割を果し、自己免疫疾患のもっとも重要な遺伝因子である。NK細胞はHLAクラスI分子を認識し、その細胞障害活性が抑制される。一方、KIRはNK細胞表面に発現し、標的細胞のHLAクラスI分子を認識する。そこで今回、KIRの遺伝子多型およびHLAタイピングと内膜症の疾患感受性との関連について検討した。

方 法

倫理委員会の承認および患者よりインフォームド・コンセントを得たうえで、腹腔内所見により診断した子宮内膜症患者186例、および対照群として非内膜症女性165例より末梢血を採取しDNAを抽出した。KIR遺伝子型は、配列に特異的なプライマーを用いたPCRによって決定した。HLAタイピングは、PCR-microtiter plate hybridization, PCR-SSOP, PCR-SSCPにより解析した。

成 績

KIR3DS1の頻度は、対照と比較して内膜症群で有意に少なかった(32% vs 44%, P=0.028, OR=0.62, 95%CI=0.40-0.95)。KIRと対応するHLAリガンドとの組み合わせで分析すると、抑制性遺伝子型であるKIR3DL1⁺ /

3DS1⁻ / HLABw4⁺は、内膜症で有意に多かった(39% vs 29%, P=0.043, OR=1.59, 95%CI=1.01-2.48)。さらに、KIR3DS1, KIR3DL1 / HLABw4, およびKIR2DL1 / HLA-Cグループ2の有無により8群に分類し、これを活性化、中立性、抑制性の3群の遺伝子型に大別したところ、活性化遺伝子型群の頻度が内膜症群で有意に少なく(31% vs 42%, P=0.038, OR=0.63, 95%CI=0.41-0.91)、かつ抑制性遺伝子型群の頻度が内膜症群で有意に多かった(42% vs 30%, P=0.024, OR=1.66, 95%CI=1.07-2.58)。HLAのタイピングでは、B7 (OR=2.7, 95%CI=1.5-5.1, Pc=0.044)、Cw*0702 (OR=2.1, 95%CI=1.2-3.3, Pc=0.0398)が内膜症群で有意に高頻度であった。また、DRB1*0101とA24はやや多かった。B7はA24, Cw*0702, DRB1*0101と強い連鎖不平衡が確認されており、A24, Cw*0702, DRB1*0101の頻度増加はB7の増加に伴うHLA-A24-B7-Cw*0702-DRB1*0101ハプロタイプを反映した結果であった。

結 論

抑制性KIR/HLA-クラスI遺伝子型、およびHLA-B7の頻度が子宮内膜症患者で有意に高いことが明らかとなった。これらがNK活性を抑制することから、KIRおよびHLAの遺伝子多型が子宮内膜症の疾患感受性に関連している可能性が示唆された。