

学位論文の要旨

The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among
Japanese patients with Behçet' s disease: A nationwide survey

(日本人ベーチェット病患者の臨床症状に対する
*HLA-B*51* の影響を対象とした全国調査)

September, 2022

(2022 年 9 月)

Yuki Mizuki

水木 悠喜

Department of Ophthalmology and Visual Science

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科医科学専攻 視覚器病態学

(Doctoral Supervisor: Nobuhisa Mizuki, Professor)

(指導教員: 水木 信久 教授)

学位論文の要旨

The influence of HLA-B*51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey

(日本人ベーチェット病患者の臨床症状に対する *HLA-B*51* の影響を対象とした全国調査)

<https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1649103>

【序論】

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す難治性炎症性疾患であり、口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍を4主症状とし、関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変などの副症状を伴うことがある。ベーチェット病の病因は明確ではないものの、*HLA-B*51* がベーチェット病の最も強い遺伝要因であると考えられている。*HLA-B*51* 陽性者の多くは生涯を通じてベーチェット病に罹患せず、ベーチェット病患者の約半数は *HLA-B*51* 陰性であることから、ベーチェット病の発症は *HLA-B*51* だけでなく、様々な遺伝要因や環境要因に影響されると考えられている。近年の精力的な遺伝子解析研究により、ベーチェット病の遺伝要因として多数の遺伝子 (*IL10*, *IL23R-IL12RB2*, *ERAP1*, *IL1A-IL1B* など) が同定されている (Mizuki et al., 2010; Kirino et al., 2013; Takeuchi et al., 2017)。一方、細菌やウイルス、衛生環境などの環境要因は未だ不明である。

日本では厚生労働省が50年以上に渡ってベーチェット病患者の臨床症状を継続的に記録しており、厚生労働省のデータベースには多数のベーチェット病患者の臨床データが登録されている。近年、我々のグループはこのデータベースを解析し、最近のベーチェット病患者の臨床症状の傾向や性差などの疫学的な知見を報告した (Kirino et al., 2016; Ishido et al., 2017; Suwa et al., 2019; Suzuki et al., 2019)。本研究では、厚生労働省のデータベースを用いて、ベーチェット病の各臨床症状と *HLA-B*51* の関連について調査した。

【方法】

本研究では、2003年から2014年に新規に診断されたベーチェット病患者のうち、ベーチェット病の国際基準 (ITR-ICBD 基準) を満たし、*HLA-B*51* のデータを持つ患者を解析の対象とした。対象患者を *HLA-B*51* 保有の有無で層別化し、*HLA-B*51* 陽性群と *HLA-B*51* 陰性群の間で各臨床症状の出現率を比較した。また、*HLA-A*26* がベーチェット病の眼症状と関連することが示唆されていることから、*HLA-A*26* と眼症状の出現率の関連も評価し

た。統計解析は、エクセル統計を用いて実行し、2群間の臨床症状の出現率の比較はオッズ比 (OR) により評価した。連続変数の比較には、Mann-Whitney 検定を使用した。カテゴリ変数は、フィッシャーの正確検定またはコクラン・アーミテージ検定を用いて解析した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。本研究で用いた臨床調査個人票データは「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠して連結不可能匿名化され、対応表を持たない。このため、同倫理指針の適用対象外であり、倫理審査委員会での審査は原則不要である。本研究では、同倫理指針の「第 17 匿名加工情報の取り扱い」を遵守し、データを適切に管理した。

【結果】

厚生労働省のデータベースにおいて、2003 年から 2014 年までに新たにベーチェット病と診断された患者は合計 9045 例であった。9045 例から、重複登録 379 例、無効例 716 例、*HLA-B*51* 不明例 4371 例、および ITR-ICBD 基準を満たさない 535 例を除き、残りの 3044 症例を本研究の解析対象とした。3044 例のうち、1334 例 (43.8%) が男性、1710 例 (56.2%) が女性であり、登録時年齢の中央値は 38 歳 (IQR 29-48) であった。*HLA-B*51* は 1334 例 (44.5%) で陽性であった。*HLA-B*51* 陽性患者は、*HLA-B*51* 陰性患者に比べて、眼症状の出現リスクが高く (OR=1.59, $P<0.001$)、外陰部潰瘍 (OR=0.72, $P<0.001$) および消化器病変 (OR=0.65, $P<0.001$) は出現リスクが低かった。口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、関節炎、精巣上体炎、血管病変、中枢神経病変、針反応陽性については *HLA-B*51* 陽性群と陰性群の間で有意差は認められなかった。人口統計学的データおよび ICBBD スコアを対象としたサブグループ解析では、ICBD スコア 6 点以上の症例では外陰部潰瘍の出現率に *HLA-B*51* の影響は認められなかった。また、*HLA-B*51* が女性患者よりも男性患者において、眼症状、胃腸症状、外陰部潰瘍の出現リスクに大きく影響する傾向が認められた。また、*HLA-A*26* 陽性患者群 (303 例) は、眼症状および各炎症所見 (虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎) の出現率が患者全例に比べて有意に高かった (眼症状: $P<0.001$; 虹彩毛様体炎: $P=0.002$; 網膜ぶどう膜炎: $P<0.001$)。

【考察】

日本人のベーチェット病患者において、*HLA-B*51* 陽性者は眼症状の出現リスクが高く、外陰部潰瘍および消化器病変の出現リスクは低かった。また、*HLA-A*26* 陽性者は眼症状の出現リスクが高かった。本研究の成果は、疾患の病因や病態の解明に繋がるだけでなく、ベーチェット病の初期の段階において HLA リスク因子の遺伝子検査を実施することで、将

来出現する可能性の高い臨床症状の予測も可能になり、患者への早期の適切な治療に繋がることが期待される。

引用文献

Ishido, T., Horita, N., Takeuchi, M., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yamane, T., Hayashi, T., Meguro, A., Ishido, M., Minegishi, K., Yoshimi, R., Kirino, Y., Kato, S., Arimoto, J., Ishigatsubo, Y., Takeno, M., Kurosawa, M., Kaneko, T., and Mizuki, N. (2017), Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 56, 1918-1927.

Kirino, Y., Bertsias, G., Ishigatsubo, Y., Mizuki, N., Tugal-Tutkun, I., Seyahi, E., Ozyazgan, Y., Sacli, F.S., Erer, B., Inoko, H., Emrence, Z., Cakar, A., Abaci, N., Ustek, D., Satorius, C., Ueda, A., Takeno, M., Kim, Y., Wood, G.M., Ombrello, M.J., Meguro, A., Gül, A., Remmers, E.F., and Kastner, D.L. (2013), Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*, 45, 202-207.

Kirino, Y., Ideguchi, H., Takeno, M., Suda, A., Higashitani, K., Kunishita, Y., Takase-Minegishi, K., Tamura, M., Watanabe, T., Asami, Y., Uehara, T., Yoshimi, R., Yamazaki, T., Sekiguchi, A., Ihata, A., Ohno, S., Ueda, A., Igarashi, T., Nagaoka, S., Ishigatsubo, Y., and Nakajima, H. (2016), Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*, 18, 217.

厚生労働省, 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病, Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>

Mizuki, N., Meguro, A., Ota, M., Ohno, S., Shiota, T., Kawagoe, T., Ito, N., Kera, J., Okada, E., Yatsu, K., Song, Y., Lee, E., Kitaichi, N., Namba, K., Horie, Y., Takeno, M., Sugita, S., Mochizuki, M., Bahram, S., Ishigatsubo, Y., and Inoko, H. (2010), Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*, 42,703-706.

Suwa, A., Horita, N., Ishido, T., Takeuchi, M., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yamane, T., Hayashi, T., Meguro, A., Ishido, M., Minegishi, K., Yoshimi, R., Kirino, Y., Kato, S., Arimoto, J., Fukumoto, T., Ishigatsubo, Y., Kurosawa, M., Kaneko, T., Takeno, M., and Mizuki, N. (2019) , The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early

stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol*, 29, 357-362.

Suzuki, T., Horita, N., Takeuchi, M., Ishido, T., Mizuki, Y., Mizuki, R., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yuta, K., Yamane, T., Hayashi, T., Meguro, A., Ishido, M., Minegishi, K., Yoshimi, R., Kirino, Y., Kato, S., Arimoto, J., Fukumoto, T., Ishigatsubo, Y., Kurosawa, M., Takeno, M., Kaneko, T., and Mizuki, N. (2019), Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Mod Rheumatol*, 29, 640-646.

Takeuchi, M., Mizuki, N., Meguro, A., Ombrello, M.J., Kirino, Y., Satorius, C., Le, J., Blake, M., Erer, B., Kawagoe, T., Ustek, D., Tugal-Tutkun, I., Seyahi, E., Ozyazgan, Y., Sousa, I., Davatchi, F., Francisco, V., Shahram, F., Abdollahi, B.S., Nadji, A., Shafiee, N.M., Ghaderibarmi, F., Ohno, S., Ueda, A., Ishigatsubo, Y., Gadina, M., Oliveira, S.A., Gül, A., Kastner, D.L., and Remmers, E.F. (2017), Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*, 49, 438-443.

論文目録

I 主論文

The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey

Mizuki, Y., Horita, N., Horie, Y., Takeuchi, M., Ishido, T., Mizuki, R., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yuda, K., Ishido, M., Minegishi, K., Yoshimi, R., Kirino, Y., Kato, S., Arimoto, J., Fukumoto, T., Kurosawa, M., Kitaichi, N., Takeno, M., Kaneko, T. and Mizuki, N.

Modern Rheumatology, VOL. 30, NO. 4, 708-714, 2020.

II 副論文

なし

III 参考論文

1. Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan.

Suzuki, T., Horita, N., Takeuchi, M., Ishido, T., Mizuki, Y., Mizuki, R., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yuta, K., Yamane, T., Hayashi, T., Meguro, A., Ishido, M., Minegishi, K., Yoshimi, R., Kirino, Y., Kato, S., Arimoto, J., Fukumoto, T., Ishigatsubo, Y., Kurosawa, M., Takeno, M., Kaneko, T., Mizuki, N.

Mod Rheumatol 29(4), 640-646, 2019.

2. The association analysis between HLA-A*26 and Behçet's disease.

Nakamura, J., Meguro, A., Ishii, G., Mihara, T., Takeuchi, M., Mizuki, Y., Yuda, K., Yamane, T., Kawagoe, T., Ota, M., Mizuki, N.

Sci Rep 9(1), 4426, 2019.

3. HLA-A26 is a risk factor for Behçet's disease ocular lesions.

Kato, H., Takeuchi, M., Horita, N., Ishido, T., Mizuki, R., Kawagoe, T., Shibuya, E., Yuda, K., Ishido, M., Mizuki, Y., Hayashi, T., Meguro, A., Kirino, Y., Minegishi, K., Nakano, H., Yoshimi, R., Kurosawa, M., Fukumoto, T., Takeno, M., Hotta, K., Kaneko, T., Mizuki, N.

Mod Rheumatol 31(1), 214-218, 2021.

4. Genome-wide association study in Asians identifies novel loci for high myopia and highlights a nervous system role in its.

Meguro, A., Yamane, T., Takeuchi, M., Miyake, M., Fan, Q., Zhao, W., Wang, I.J., Mizuki, Y., Yamada, N., Nomura, N., Tsujikawa, A., Matsuda, F., Hosoda, Y., Saw, S.M., Cheng, C.Y., Tsai, T.H., Yoshida, M., Iijima, Y., Teshigawara, T., Okada, E., Ota, M., Inoko, H., Mizuki, N.
Ophthalmology 127(12), 1612-1624, 2020.

1. Behçet's disease and activities of daily living.

Nagano, A., Takeuchi, M., Horita, N., Teshigawara, T., Kawagoe, T., Mizuki, Y., Meguro, A., Nakano, H., Kirino, Y., Takase-Minegishi, K., Yoshimi, R., Kurosawa, M., Fukumoto, T., Takeno, M., Kaneko, T., Mizuki, N.
Rheumatology (Oxford) 61(3), 1133-1140, 2022