

らい(ハンセン病)の上強膜炎とヒト主要組織適合抗原

上甲 覚¹⁾, 沼賀 二郎¹⁾, 藤野雄次郎¹⁾, 増田寛次郎¹⁾, 前田 平生²⁾¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾埼玉医科大学総合医療センター輸血部

要 約

らい(ハンセン病)患者における上強膜炎の発症に対する human leukocyte antigens (HLA) の関与を検討した。対象は、らい患者 79 例, 対照群として正常健康人 114 例を用いた。患者群の内訳は、上強膜炎の既往のある者 33 例, 既往のない者 46 例である。HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ 抗原の検索は、補体依存性リンパ球細胞障害試験で行った。HLA-DRB 1, DQB 1 の DNA タイピングは、polymerase chain reaction (PCR)-single strand conformation polymorphism 法と PCR-restriction fragment length polymorphism 法で決定した。その結果、HLA-Cw 3 抗原頻度は、上強膜炎のある群が 66.7%、上強膜炎のない群は 43.5% で既往群に有意の増加がみられた(オッズ比=2.6, $p < 0.05$)。HLA-DR 4 抗原頻度は、対照群で 46.5%、上強膜炎のある群は 15.2%、上強膜炎のない群は 39.1% であった。上強膜炎のある群で HLA-DR 4 は、対照群(オッズ比=0.21, $p < 0.001$)お

よび上強膜炎のない群(オッズ比=0.28, $p < 0.05$)に比べて有意に減少した。DRB 1 と DQB 1 遺伝子表現頻度では、DRB 1*0405, DQB 1*0401 と DQB 1*0302 は、既往群でそれぞれ 0%、0%、6.1% となり、既往のない群の 15.2%、13.0%、26.1% と比較して有意な減少がみられた。オッズ比はそれぞれ 0.07, 0.09, 0.18 であった($p < 0.05$)。また、DRB 1*0405 と DQB 1*0401 は、対照群(29.8%)に比べても有意に減少した(オッズ比=0.04, $p < 0.0001$)。らい患者における上強膜炎の感受性因子として HLA-Cw 3 が考えられ、抵抗因子として DR 4 (DRB 1*0405), DQB 1*0401 と DQB 1*0302 の関連が示唆された。(日眼会誌 101: 167-172, 1997)

キーワード：らい(ハンセン病), 上強膜炎, HLA, 遺伝子
タイピング

Human Leukocyte Antigens and Episcleritis in Leprosy (Hansen's Disease)

Satoru Joko¹⁾, Jiro Numaga¹⁾, Yujiro Fujino¹⁾,
Kanjiro Masuda¹⁾ and Hiroo Maeda²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine²⁾Blood Transfusion Service, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Abstract

Human leukocyte antigens (HLA) were analyzed in Japanese leprosy patients to ascertain whether immunogenetic differences exist between leprosy patients with episcleritis (ES) and those without it. The subjects were 79 Japanese leprosy patients, including 33 patients with a past history of ES, and 49 patients without ES. Controls were 114 healthy subjects. A standard microcytotoxicity test was used for typing HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. HLA-DRB1 and DQB1 genotypings were performed by using the polymerase chain reaction (PCR)-single strand conformation polymorphism and PCR-restriction fragment length polymorphism

methods. The occurrence of HLA-Cw3 was significantly greater in the patients with ES (66.7%) than in those without ES (43.5%; odds ratio=2.6, $p < 0.05$). The occurrence of HLA-DR4 was significantly lesser in the patients with ES (15.2%) than in those without ES (39.1%; odds ratio=0.28, $p < 0.05$) and the controls (46.5%; odds ratio=0.21, $p < 0.005$). At the genomic level, the occurrence of HLA-DRB1*0405, DQB1*0401, and DQB1*0302 was significantly lesser in the patients with ES (0%, 0% and 6.1%, respectively) than in those without ES (15.2%, 13.0%, and 26.1%, respectively; odds ratio=0.07, 0.09 and 0.18, $p < 0.05$). HLA-DRB1*0405 and

別刷請求先：113 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 上甲 覚

(平成8年7月15日受付, 平成8年9月6日改訂受理)

Reprint requests to: Satoru Joko, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine.
7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received July 15, 1996 and accepted in revised form September 6, 1996)

DQB1*0401 were also significantly lesser in the patients with ES than in the controls (29.8% and 29.8%; odds ratio=0.04, $p<0.0001$). Our results suggest that HLA-Cw3 causes susceptibility to episcleritis in Japanese patients with leprosy, whereas DR4 (DRB1*0405), DQB1*0401, and DQB1*0302 provide

some protection against leprosy episcleritis. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 167-172, 1997)

Key words: Leprosy (Hansen's disease), Episcleritis (ES), HLA antigens, Genomic typing

I 緒 言

らい(ハンセン病)は、らい菌という単一病原菌によって発症する感染症で、眼合併症の発症率が高い疾患でもある^{1)~4)}。らいの上強膜炎は、角膜炎やぶどう膜炎などと同様に眼合併症の一つとして発症し、再発することがある。また、臨床的な寛解状態にあると考えられる患者においても発症をみる¹⁾。しかし、なぜ上強膜炎が発症し再発を繰り返すことがあるのか、その機序は明確ではない。

我々は今までに、強直性脊椎炎やらいに合併するぶどう膜炎とヒト主要組織適合抗原(human leukocyte antigens, HLA)との関連を統計学的に検討し、それぞれHLA-DR 8.1とDR 2との間に強い相関を示すことを報告^{5)~7)}した。このことは、全身性疾患に合併する眼合併症の一つであるぶどう膜炎にHLAが関連する場合もあることを示唆する。そこで今回、我々はらい患者における眼合併症の一つである上強膜炎とHLAとの間に関連があるのかを検討したので報告する。

II 対象および方法

1. 対 象

国立療養所多磨全生園眼科外来を受診したらい患者79例を今回の研究の対象として選んだ。患者の内訳は、上強膜炎の既往がある者は33例(男性14例、女性19例)、既往のない者は46例(男性21例、女性25例)で、年齢はそれぞれ 68.7 ± 7.1 歳(平均値 \pm 標準偏差)、 67.6 ± 8.1 歳である。らい発症年齢は、既往群では 16.7 ± 7.1 歳、ない群は 16.9 ± 7.7 歳であった。上強膜炎の既往はカルテの記載の有無で判断した。上強膜炎の発症年齢は、カルテに記載してある最も古いデータを採用すると、 47.8 ± 12.9 歳であった。両眼発症の症例では、発症時期の早い方を採用した。正常対照として健康成人114例を用いた。

なお、慢性関節リウマチなどの膠原病を合併した者は含まれていない。

2. 方 法

1) HLAの血清学タイピング

79例のらい患者と、114例の健康成人の末梢血リンパ球を用いて補体依存性リンパ球細胞障害試験を施行し、HLA-A、-B、-C、-DR、-DQ抗原の検索を行った⁸⁾。

2) HLA-DRB1, DQB1のDNAタイピング

末梢血白血球から回収したDNAを用いて、polymer-

ase chain reaction(PCR)-single strand conformation polymorphism(SSCP)法⁹⁾とPCR-restriction fragment length polymorphism(RFLP)法¹⁰⁾¹¹⁾を施行し、HLA-DRB1とDQB1のDNAタイピングを行った。DRB1, DQB1に対する各種プライマーは過去に報告^{10)~13)}されたものを使用した。PCRはDNA thermal cycler(Perkin Elmer, コネチカット, 米国)を用い、グループ特異的プライマーの温度と時間の設定は以前報告¹⁴⁾した条件で行った。

3) 統計解析

二群間の比較には χ^2 検定を行い、期待値が5以下の場合にはFisherの直接確率法を用いてP値を求めた。得られたP値は、HLA抗原に関しては検索した抗原数の60を、DRB1とDQB1は検索したそれぞれの対立遺伝子数23と13を乗じて補正した。HLAとの相関の強さを示す指標はオッズ比で表した。

III 結 果

1. 患者群全体と対照群の比較

HLAクラスIとIIの抗原頻度をみると、corrected P(Pc)値では、HLA-DR 2が患者群全体で有意な増加、DR 53とDQ 4は有意な減少がみられた。Pc値より弱い相関を示すP値では、HLA-Cw 7とHLA-DQ 1は患者群で増加し、HLA-B 46, B 54, Cw 1, DR 4, DR 8, DR 9の頻度は減少を示した(表1, 2)。

DRB1とDQB1遺伝子表現頻度では、Pc値は患者群全体にDRB1*1501とDQB1*0602の有意な増加、DRB1*0405とDQB1*0401の有意な減少がみられた。Pc値より弱い相関を示すP値では、DRB1*0803と0901の減少がみられた(表3, 4)。

2. 上強膜炎の既往の有無での比較

Pc値では有意な差を示すHLAはないが、Pc値より弱い相関を示すP値では、Cw 3は上強膜炎のある群と、ない群との比較において、上強膜炎のある群で増加していた。HLA-DR 4は上強膜炎のある群で、対照群および上強膜炎のない群に比べ有意に減少した。

DRB1*0405とDQB1*0401は上強膜炎のある群で、対照群および上強膜炎のない群に比べて有意に減少し、DQB1*0302は上強膜炎のない群に比べて有意の減少がみられた(表5)。

表1 患者群全体と対照群の human leukocyte antigen (HLA) class I 抗原頻度

抗原	患者群		対照群		オッズ比	P値	Corrected P (Pc) 値
	n=79 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)			
A 2	36(45.6)	45(39.5)					
A 11	15(19.0)	23(20.2)					
A 24	48(60.8)	66(57.9)					
A 26	12(15.2)	28(24.6)					
A 31	14(17.7)	21(18.4)					
A 33	10(12.7)	18(15.8)					
B 7	10(12.7)	11(9.6)					
B 13	3(3.8)	3(2.6)					
B 35	13(16.5)	21(18.4)					
B 39	8(10.1)	7(6.1)					
B 44	10(12.7)	22(19.3)					
B 46	1(1.3)	13(11.4)	0.01	<0.05		NS	
B 48	8(10.1)	4(3.5)					
B 51	8(10.1)	20(17.5)					
B 52	23(29.1)	25(21.9)					
B 54	4(5.1)	19(16.7)	0.2	<0.05		NS	
B 55	6(7.6)	3(2.6)					
B 56	2(2.5)	4(3.5)					
B 60	11(13.9)	9(7.9)					
B 61	18(22.8)	21(18.4)					
B 62	13(16.5)	23(20.2)					
B 67	7(8.9)	2(1.8)					
Bw 4	43(54.4)	64(56.1)					
Bw 6	75(94.9)	101(88.6)					
Cw 1	13(16.5)	39(34.2)	0.38	<0.01		NS	
Cw 3	42(53.2)	55(48.2)					
Cw 4	5(6.3)	14(12.3)					
Cw 5	0(0)	1(0.9)					
Cw 6	1(1.3)	2(1.8)					
Cw 7	26(32.9)	23(20.2)	1.9	<0.05		NS	
Cw 8	0(0)	1(0.9)					
Cw 9	22(27.8)	26(22.8)					
Cw 10	20(25.3)	18(15.8)					

表2 患者群全体と対照群の HLA class II 抗原頻度

抗原	患者群		対照群		オッズ比	P値	Pc 値
	n=79 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)			
DR 1	12(15.2)	9(7.9)					
DR 2	49(62.0)	38(33.3)	3.3	<0.0001	<0.01		
DR 4	23(29.1)	53(46.5)	0.47	<0.05	NS		
DR 6	22(27.8)	33(28.9)					
DR 8	8(10.1)	28(24.6)	0.35	<0.05	NS		
DR 9	14(17.7)	35(30.7)	0.49	<0.05	NS		
DR 11	5(6.3)	2(1.8)					
DR 12	6(7.6)	6(5.3)					
DR 13	11(13.9)	18(15.8)					
DR 14	8(10.1)	12(10.5)					
DR 52	32(40.5)	40(35.1)					
DR 53	37(46.8)	82(71.9)	0.34	<0.0005	<0.05		
DQ 1	66(83.5)	80(70.2)	2.2	<0.05	NS		
DQ 3	43(54.4)	62(54.4)					
DQ 4	11(13.9)	44(38.6)	0.26	<0.0005	<0.05		
DQ 7	20(25.3)	18(15.8)					

表3 HLA-DRB1 対立遺伝子表現頻度

DRB1 対立遺伝子	患者群		対照群		オッズ比	P値	Pc 値
	n=79 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)	n=114 n(%)			
0101	12(15.2)	9(7.9)					
1501	29(36.7)	16(14.0)	3.5	<0.0005	<0.01		
1502	26(32.9)	24(21.1)					
1602	3(3.8)	1(0.9)					
0401	3(3.8)	1(0.9)					
0403	6(7.6)	9(7.9)					
0405	7(8.9)	34(29.8)	0.23	<0.0005	<0.01		
0406	5(6.3)	6(5.3)					
0407	1(1.3)	1(0.9)					
0410	5(6.3)	5(4.4)					
0802	5(6.3)	8(7.0)					
0803	3(3.8)	20(17.5)	0.19	<0.01	NS		
0901	14(17.7)	35(30.7)	0.49	<0.005	NS		
1101	5(6.3)	2(1.8)					
1201	6(7.6)	4(3.5)					
1302	11(13.9)	16(14.0)					
1401	4(5.1)	10(8.8)					
1405	3(3.8)	3(2.6)					
1406	4(5.1)	2(1.8)					

表4 HLA-DQB1対立遺伝子表現頻度

DQB1 対立 遺伝子	患者群	対照群	オッズ比	P値	Pc値
	n=79 n(%)	n=114 n(%)			
0501	12(15.2)	11(9.6)			
0502	6(7.6)	6(5.3)			
0503	5(6.3)	7(6.1)			
0601	30(38.0)	38(33.3)			
0602	27(34.1)	15(13.2)	3.4	<0.0005	<0.01
0604	10(12.7)	15(13.2)			
0301	20(25.3)	18(15.8)			
0302	14(17.7)	13(11.4)			
0303	14(17.7)	26(22.8)			
0401	6(7.6)	34(29.8)	0.19	<0.0005	<0.005
0402	5(6.3)	12(10.5)			

IV 考 按

らいは、らい菌による感染症で、その感受性因子としてHLAの検索が試みられ、これまでにHLAクラスIIのDR2とDQ1との正の相関が多数報告^{15)~18)}されており、我々も以前に同様の結果を報告⁶⁾⁷⁾¹⁹⁾した。このHLA-DR2とDQ1との相関は、人種を越えた報告がなされており、らい発病の感受性因子の一つとして考えてよいと思われる。負の相関を示すHLAクラスII抗原として、これまでにDR4, DR53が日本人、韓国人、ハワイ在住の

フィリピン人のらい患者で報告^{15)~17)}されている。今回の結果でもDR4とDR53は負の相関がみられ、人種によっては、これらのHLA抗原は疾患抵抗因子の一つとして考えられる。一方、HLAクラスIに関しては、人種間で一致した見解は得られておらず、らいの発症にはクラスIIのHLAが重要な因子であると考えられている。

らいとHLAの関係を遺伝子レベルで検討した報告⁶⁾²⁰⁾は少ない。我々は、以前DR2陽性の日本人らい患者と正常健康人のみで、DRB1対立遺伝子のタイピングを行い、両群を比較し、患者群でDRB1*1501が有意な増加を示すことを報告⁶⁾した。今回、日本人らいで、DRB1とDQB1対立遺伝子をタイピングし検討した結果、患者群ではDRB1*1501とDQB1*0602が正の相関を示し、DRB1*0405, 0803, 0901とDQB1*0401は負の相関を示した。Raniら²⁰⁾のインド人らいでの報告では、DRB1*1501, 1502とDQB1*0601は正の相関を示し、DRB1*0404, 0701, 1401とDQB1*0503は負の相関を示している。すなわち、両人種において、DRB1*1501はらい患者で有意な増加を示している。DQB1*対立遺伝子に関しては、共通して正の相関を示すものは認められなかった。また、両人種で共通して負の相関を示す対立遺伝子はDRB1とDQB1にはみられなかった。これらの結果から、らいに関してはDQよりもDRの方が重要な遺伝因子と考えられ、DR2のサブタイプであるDRB1*1501は、人種を越えてらいの感受性因子であると推測される。

表5 上強膜炎の有無とHLA

HLA	上強膜炎あり		上強膜炎なし		オッズ比	P値	Pc値
	n=33 n(%)	n=46 n(%)					
Cw 3	22(66.7)	20(43.5)			2.6	<0.05	NS
Cw 9	12(36.4)	10(21.7)					
Cw 10	10(30.3)	10(21.7)					
DR 2	22(66.7)	27(58.7)					
DR 4†	5(15.2)	18(39.1)			0.28	<0.05	NS
DR 8	4(12.1)	4(8.7)					
DR 9	9(24.2)	6(13.0)					
DQ 4	3(9.1)	8(17.4)					
DRB1 *1501	13(39.4)	16(34.8)					
*1502	9(27.3)	17(40.0)					
*0403	1(3.0)	5(10.9)					
*0405‡	0	7(15.2)			0.07	<0.05	NS
*0406	2(6.1)	3(6.5)					
*0803	1(3.0)	2(4.3)					
*0901	8(24.2)	6(13.0)					
DQB1 *0601	10(30.3)	20(43.5)					
*0602	12(36.4)	15(32.6)					
*0301	11(33.3)	9(19.6)					
*0302	2(6.1)	12(26.1)			0.18	<0.05	NS
*0303	8(24.2)	6(13.0)					
*0401§	0	6(13.0)			0.09	<0.05	NS

†：上強膜炎ありと対照群(46.5%)との比較においてオッズ比=0.21, p<0.001

‡：上強膜炎ありと対照群(29.8%)との比較においてオッズ比=0.04, p<0.00005

§：上強膜炎ありと対照群(29.8%)との比較においてオッズ比=0.04, p<0.00005

今後、HLA 遺伝子の連鎖の異なる人種のらい患者で、DNA タイピングの検討が期待される。

らいの上強膜炎は、ぶどう膜炎と同様に眼合併症として頻度の高い疾患である。これまでに我々は、らいのぶどう膜炎とHLAとの相関を検討したところ、HLA-DR2と正の相関を示すことを報告した。しかし、らいの上強膜炎とHLAとの相関を検討した報告はない。また、他の疾患に合併する上強膜炎あるいは強膜炎とHLAとの相関を検討した報告は少なく、Joyseyら²¹⁾はリウマチ性心疾患と強膜炎の合併した患者でHLA抗原を分析し、Bw15抗原の頻度が増加していることを報告している。Saariら²²⁾は、リウマチ性疾患のある3家系9人の患者で、上強膜炎、強膜炎、角膜炎およびぶどう膜炎の合併の有無とHLA抗原を調べている。それらの炎症性疾患にB27が高頻度にみられたが、統計学的な検討はされていない。また、いずれの報告もHLAのクラスIのみであり、我々の知る限り、DNAレベルでHLAのタイピングを行い、上強膜炎あるいは強膜炎の相関を統計学的に検討した報告もない。

今回、HLAとの関連を上強膜炎の有無で検討した結果、クラスIでは、既往群は既往のない群に対してHLA-Cw3の有意な増加を示した。らいの上強膜炎では、発症にどのようなタイプのリンパ球やサイトカインが関与しているのか不明である。一般的にHLAクラスI抗原は、CD8陽性のT細胞やnatural killer細胞の働きを制御していると考えられている。それゆえ、HLAクラスIのCw3拘束性のCD8陽性T細胞、あるいはnatural killer細胞が何らかの役割を果たしていると推察される。日本人集団において、HLA-Cw3はDNAレベルではCw*0302, 0303, 0304に分けることができる²³⁾。また、HLA-Cw座抗原は他のHLAクラスI抗原と異なり、血清学的にタイピング不可能な抗原もあるので、今後Cw抗原はDNAレベルで検討する必要がある。

HLAクラスIIでは、上強膜炎の既往群はDR4との間に負の相関を示した。DR4のサブタイプをみると、DRB1*0405と負の相関があり、DQ3とDQ4のサブタイプでは、DQB1*0302と*0401の負の相関がみられた。日本人に多いDR4のサブタイプとして、DRB1*0401, 0403, 0405, 0406, 0407, 0410の6種類が知られている²⁴⁾。日本人集団においては、DRB1*0405は主にDQB1*0401に連鎖し、DQB1*0302は主にDR4のサブタイプであるDRB1*0403, 0406, 0407に連鎖する²⁵⁾。今回の症例の患者群ではDRB1*0405陽性の7例中6例はDQB1*0401を有し、残りの1例はDQB1*0302陽性であった。DRB1*0405とDQB1*0401は、上強膜炎の既往のある群とない群、および対照群との比較におけるオッズ比もほとんど差がないので、どちらがより強く抵抗性に働いているか現時点では不明である。しかし、DQB1*0302は、これらの対立遺伝子とは独立して疾患抵抗性に働い

表6 菌陰性期での上強膜炎の有無とHLA-Cw3, DR4表現頻度

HLA	上強膜炎の既往	
	陰性期あり n=21	陰性期なし n=12
Cw3	16(76.2%)	6(50.0%)
DR4	2(9.5%)	3(25.0%)

ていると考えられる。

上強膜炎の発症には、皮膚塗抹標本でらい菌陽性が証明される菌陽性期では以下のような機序が考えられている。すなわち、上強膜炎は、らい菌由来の抗原とそれに対する抗体が免疫複合体を形成し、補体が結合して起こるIII型アレルギー反応(II型らい反応)によって生じる可能性である¹⁾²⁶⁾。このIII型アレルギー反応による上強膜という局所の炎症に、HLA-Cw3が感受性因子として、DRB1*0405とDQB1*0302が抵抗因子として働いていると推測される。

一方、菌陰性期における発症機序は不明である。今回の症例患者のうち、既往群の33例中21例(63.6%)が、この時期において上強膜炎を発症している。上強膜炎の既往群を菌陰性期の発症の有無で分け、HLA-Cw3とDR4の抗原頻度を調べると、表6に示したように、菌陰性期に起こる群の方がCw3の頻度が高く、DR4は減少を示した。すなわち、Cw3を有する患者は菌陰性化後も上強膜炎を合併しやすく、DR4は抵抗因子として働いている可能性が考えられる。現在、日本人のらい患者の95%以上は菌陰性期であり、この時期における上強膜炎の発症機序については、今後の研究が期待される。

本研究ではHLAの血清学的タイピングとHLA-DRB1, DQB1対立遺伝子の違いで、HLAとらい、HLAと眼合併症の上強膜炎との関連を考察してみた。今後、さらに症例を増やし他のHLAのDNAタイピングを行い、病型との関連も含めてより詳細な検討をする予定である。

本論文の要旨は、第100回日本眼科学会総会(1996年5月、京都市)で発表した。

文 献

- 1) Brand ME, Ffytche TJ: Eye complications of leprosy. In: Hastings RC (Ed): Leprosy: Churchill livingstone, London, 223-242, 1985.
- 2) 渡辺逸郎, 佐藤 進, 藤森千憲, 塚原重雄, 滝沢英夫: らい(ハンセン病)の眼病変一統計的観察一. 眼紀 38: 1810-1816, 1987.
- 3) Espiritu CG, Gelber R, Ostler HB: Chronic anterior uveitis in leprosy: An insidious cause of blindness. Br J Ophthalmol 75: 273-275, 1991.
- 4) 上甲 覚, 宮田和典, 沼賀二郎, 藤野雄次郎: ぶどう膜炎の既往のあるらい患者の白内障手術. 臨眼 50: 355-358, 1996.
- 5) Islam SMM, Numaga J, Hiroshi M, Maeda H:

- Immunology of AAU in AS patients. *Immunology Today* 15: 595, 1994.
- 6) 上甲 覚, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 増田寛次郎, 平田蘭子, 前田平生: らいのぶどう膜炎とHLA-DR2対立遺伝子. *日本らい学会誌* 64: 112-118, 1995.
 - 7) 上甲 覚, 沼賀二郎, 藤野雄次郎, 増田寛次郎, 平田蘭子, 前田平生: らいのぶどう膜炎とHLA. *日眼会誌* 99: 1181-1185, 1995.
 - 8) Maeda H, Juji T: A new B-cell alloantigen, TB21, coded for in the HLA-D-DR region. *Tissue Antigens* 20: 327-334, 1982.
 - 9) Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T: Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2766-2770, 1989.
 - 10) Nomura N, Ota M, Tsuji K, Inoko H: HLA-DQB genotyping by modified PCR-RFLP method combined with alleles-specific primers. *Tissue Antigens* 38: 53-59, 1991.
 - 11) Ota M, Seki T, Fukushima H, Tsuji K, Inoko H: HLA-DRB1 genotyping by modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 39: 187-202, 1992.
 - 12) Molkentin J, Groski J, Baxter-Lowe LA: Detection of 4 HLA-DQB1 alleles by oligotyping. *Human Immunol* 31: 114-122, 1991.
 - 13) Kimura A, Sasazuki T: Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique. In: Tsuji K, et al (Eds): *HLA 1991* Oxford: Oxford University Press: 397-419, 1991.
 - 14) Islam SMM, Numaga J, Fujino Y, Hirata R, Matsuki K, Maeda H, et al: HLA class II genes in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3890-3896, 1994.
 - 15) Miyanaga K, Juji T, Maeda H, Nakajima S, Kobayashi S: Tuberculoid leprosy and HLA in Japanese. *Tissue Antigens* 18: 331-334, 1981.
 - 16) Pollack MS, Ching C, Pandey J, Reichert E: HLA antigen frequencies and HLA and C-m haplotype segregation in Filipino leprosy patients in Hawaii. *Disease Markers* 3: 119-129, 1985.
 - 17) Kim SJ, Choi IH, Dahlberg S, Nisperos B, Kim JD, Hansen JA: HLA and leprosy in Koreans. *Tissue Antigens* 29: 146-153, 1987.
 - 18) Rani R, Zaheer SA, Mukherjee R: Do human leukocyte antigens have a role to play in differential manifestation of multibacillary leprosy: A study on multibacillary leprosy patients from North India. *Tissue Antigens* 40: 124-127, 1992.
 - 19) 上甲 覚, 並里まさ子, 増田寛次郎, 平田蘭子, 前田平生: Ridley & Joplig 分類によるらいの病型とHLA. *MHC(日本組織適合性学会誌)* 2: 55-59, 1995.
 - 20) Rani R, Fernandez-Vina MA, Zaheer SA, Beena KR, Stastny P: Study of HLA class II alleles by PCR oligotyping in leprosy patients from north India. *Tissue Antigens* 42: 133-137, 1993.
 - 21) Joysey VC, Roger JH, Ashworth F, Bullman W, Hazleman BL, Lachmann SM, et al: Parallel studies of HLA antigens in patients with rheumatic heart disease and scleritis: comparisons with three control populations. *J Rheumatol Suppl* 3: 84-88, 1977.
 - 22) Saari M, Vuorre I, Kaila J, Lahti R: Family studies of ocular manifestations in arthritis. *Can J Ophthalmol* 13: 144-151, 1978.
 - 23) 安藤 等, 水木信久, 山本理絵, 宮田義久, 脇坂和男, 猪子英俊: PCR-SSP法による日本人集団のHLA-C遺伝子タイピング. *MHC(日本組織適合性学会誌)* 2: 60-66, 1995.
 - 24) Nishimoto T, Matuki K, Islam SMM, Hirata H, Maeda H: Unique associations between HLA-B and HLA-DRB1*04 gene variants in Japanese. *Tissue Antigens* 42: 497-501, 1993.
 - 25) Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T: Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, et al (Eds): *HLA 1991* Oxford: Oxford University Press: 1065-1220, 1991.
 - 26) Ridley MJ, Ridley DS: The immunopathology of erythema nodosum leprosum: The role of extravascular complexes. *Lepr Rev* 54: 95-197, 1983.