第 109 回　日本眼科学会総会　特別講演 II

眼疾患発症の外因と内因

大野　重昭
北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野

要　約

多くの眼疾患は現在でもその発症機構が必ずしも明らかにされてはいない．近代眼科学の黎明とともに，その研究手法，研究成果は著しい進歩を遂げてきたが，その中心は外因に関するものであった．ところが，20 世紀の後半になると分子生物学が著明に進歩し，医学研究にも導入，応用された．例えば，分子生物学的研究手法が感染症学の分野にも応用され始めると病因診断が容易になり，その成果は一層臨床との距離を短縮した．これと同様に，免疫遺伝学の分野では分子遺伝学が急速に発展し，個体側の遺伝素因の関与，疾患感受性などが DNA レベル，分子レベルで解明されるようになった．

まず外因については，病原体との接触や病原体の生体内への侵入により，多くの感染症は個体側の遺伝素因とはほとんど無関係に発症する．その 1 例はヒトアデノウイルス(HAdV)結膜炎である．51 種類もある多くの血清型のうち，結膜に親和性を有する主要なものは HAdV-3，-4，-7，-8，-11，-19，-37 型の 7 血清型である．これらの HAdV は DNA ウイルスであるが常に一定の遺伝子変異を繰り返し，時には重篤な院内感染を惹き起こす．最近の日本では HAdV-37 による角結膜炎が大半を占めていることが明らかにされた．

次いで内因について考えてみると，いわゆる遺伝病以外の眼疾患の発症にも遺伝素因が深く関与していることが明らかになったのは，つい 30 年ほど前のことである．それまでは色覚異常のように，メンデリズムに従って優性あるいは劣性に遺伝する病気以外で，眼疾患を発症しやすい遺伝素因が存在することは全く知られていなかった．しかし，1970 年代のヒト白血球抗原(HLA)-B 51 とベーチェット病での新知見をきっかけに，多くの眼疾患で HLA 遺伝子との密接な相関が見出されるようになった．原田病や交感性眼炎では HLA-DRB 1＊0405 との密接な相関も発見された．また，これらの研究からベーチェット病は「弥生人病」，そして原田病は「縄文人病」ともいえる本邦への渡来様式が推定された．一方，ヒトゲノムプロジェクトが終了し，22 対の常染色体，そして 1 対の性染色体のあらゆる遺伝子構成が検索可能となった現在，眼疾患発症の背景に存在する遺伝的発症素因の検索は単に HLA 領域にはとどまらない．我々の研究グループはマイクロサテライト法を採用し，これに pooled DNA polymerase chain reaction (PCR)法を用いることによって新しい汎ゲノム研究を行っている．例えば，ベーチェット病での一次スクリーニングでは第 1，第 6，第 17，第 19 染色体の 9％のマイクロサテライトマーカーが有意の相関を示した．また，サルコイドーシス，ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV)-I 関連ぶどう膜炎などの炎症性疾患や，高血圧，近視などの非炎症性疾患の遺伝子相関機序も現在検索が進んでいる．

以上から，多くの眼疾患の発症機構には発症の直接契機となる感染症などの外因と，分子遺伝学的疾患発症遺伝子で規定される内因とが複雑に関与している．したがって，今後の眼疾患の診断，治療，予防研究では常に外因と内因の両面から詳細にその発症機構を分析，解明することが必要である．(日眼会誌 109：885—916，2005)

キーワード：外因，内因，アデノウイルス，角結膜炎，ぶどう膜炎，HLA，マイクロサテライト，プールド DNA PCR 法，ベーチェット病，原田病，サルコイドーシス

別冊請求先：060-8638　札幌市北区北 15 条西 7 丁目　北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野　大野　重昭
(平成 17 年 9 月 12 日受付，平成 17 年 9 月 30 日改訂受理)
Reprint requests to： Shigeaki Ohno, M. D., Ph. D.　Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine. N 15, W 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan
(Received September 12, 2005 and accepted in revised form September 30, 2005)

A Review

Studies on Exogenous and Endogenous Factors Associated with Various Ocular Diseases

Shigeaki Ohno
Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

The exact cause and nature of various ocular diseases are still unknown. In accordance with the progress of modern medical science, technology for research investigations has greatly developed and a variety of new results have recently been produced. However, they were mostly about exogenous factors such as bacteria or parasites. On the other hand, molecular biology has markedly progressed in the second half of the 20th century and has been applied to medical science. As for the exogenous factors, molecular techniques have been introduced to the diagnosis of infectious diseases, and their diagnosis has become much easier and much more exact than before. Similarly, in the field of immunogenetics, molecular genetics has greatly developed, and disease susceptibility or disease resistance has been investigated at the DNA or molecular level.

Regarding the exogenous disease mechanisms, most infectious diseases occur when the microorganisms are transmitted to some individuals. In this case, endogenous factors play almost no or very little role. Adenovirus keratoconjunctivitis is one example. Human adenovirus (HAdV) is a DNA virus. Although HAdVs are classified into 51 different serotypes, only 7 of them such as HAdV-3, -4, -7, -8, -11, -19, and-37 usually develop acute keratoconjunctivitis. The genome of HAdV develops constant mutation, and new genome types often cause epidemics of nosocomial infections. Recent studies showed that most of the keratoconjunctivitis cases are caused by HAdV-37 in Japan.

With regard to the endogenous disease mechanisms, only 30 years have passed since the recent molecular genetic studies on disease susceptibility started. Before that, genetic disease mechanisms were studied only in hereditary diseases such as color vision defects, which follow the modes of Mendelian inheritance. Therefore, the presence of disease susceptibility was not clearly understood in the so-called nonhereditary diseases. However, after our initial findings of the close association between Behçet's disease and HL-A 5 (later HLA-B 5 or HLA-B 51) in 1973, there were many reports on the presence of genetic predisposition to certain nonhereditary diseases. One example is Vogt-Koyanagi-Harada's (VKH) disease which has a close association with HLA-DRB 1*0405 in Japanese patients, as also was the case with sympathetic ophthalmia. These studies indicate that Behçet's disease may be called "a disease of the Yayoi people" and Vogt-Koyanagi-Harada's disease as "a disease of the Jomon people" when analyze the associated genetic factors.

On the other hand, the human genome project has been successfully completed and it is now possible for us to investigate any genetic factor associated with certain diseases either on 22 pairs of autosomal chromosomes or on one pair of sex chromosomes. Our collaborative team has adopted the microsatellite methods utilizing the pooled DNA PCR method, and started investigation of any genetic association with ocular diseases, in addition to the HLA system on the short arm of autosomal chromosome 6. In the first screening of 100 DNA samples of Behçet's disease patients, for example, 9 % of microsatellite markers on the autosomal chromosomes 1, 6, 17, and 19 showed significant positive association. The same studies are now in progress by our collaborative team on inflammatory diseases such as sarcoidosis, and on noninflammatory conditions like hypertension or high myopia.

These results suggest that exogenous environmental factors such as infections which may trigger the occurrence of the disease or conditions, and endogenous genetic factors which may predispose someone to contracting a disease, are both significantly associated with various ocular diseases, and construct intricate disease mechanisms. Therefore, in future studies of diagnosis, treatment, and prevention of various ocular diseases, both exogenous factors and endogenous factors have to be carefully analyzed and investigated.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 885—916, 2005)

Key words : Exogenous factors, Endogenous factors, Adenovirus, Keratoconjunctivitis, Uveitis, HLA, microsatellite, Pooled DNA PCR method, Behçet's disease, Vogt-Koyanagi-Harada's disease, Sarcoidosis

I　は じ め に

多くの眼疾患は現在でもその発症機構が必ずしも明らかにされてはいない．近代眼科学の黎明とともにその研究手法，研究結果は著しい進歩を遂げてきたが，その主要な成果は外傷や中毒，感染といった外因に関するものであった．ところが，20 世紀の後半になると分子生物学が著明に進歩し，医学研究にも導入，応用された．例えば，分子生物学的手法が感染症学の分野に応用され始めると，その成果はより一層臨床との距離を縮小した．このため以前は，例えばウイルスの分離培養結果が検査後 3 週間目に初めて報告されたものが，現在では polymerase chain reaction（PCR）法を用いれば 1〜2 日以内に正確な病因診断を下せるようになった．

これと同様に，免疫遺伝学の分野では分子遺伝学が急速に発展し，個体側の遺伝素因の関与，疾患感受性，疾患抵抗性などがデオキシリボ核酸（DNA）レベル，分子レベルで次々と研究され，解明されるようになった．これによって古典的なメンデル遺伝学を超えた新しい内因の研究に一段と弾みがついたのである．

すなわち，眼疾患の発症機構を考える上で 20 世紀後半から今世紀にかけては外因の研究も内因の研究も長足の進歩を遂げつつある．

著者は 1970 年に眼科学の診療や研究を始めた．そして，たくさんの眼疾患々者の診療に従事するうちに，これらの眼疾患は誰にでも偶然に起こるものなのか，あるいは特定の人が特定の病気にかかりやすい可能性はないのか，と考えるようになった．今日でいう疾患感受性の有無が当時の著者の一番の興味であった[1)2)]．眼疾患の発症機構には当然ながら 2 つの側面があろう．1 つは外界からの環境因子としての感染や薬物投与，喫煙，環境汚染などの外因であり，いま 1 つはその人個人が持っている遺伝的な要因，つまり内因である．当時の考えでは感染症は，ある病原菌に暴露されれば性別，人種を含めて遺伝的要素は関係せず，一律に発症するのだろうと考えられていた．逆に遺伝素因が存在するとすればそれはすなわち遺伝病であり，外因などは関係しないという考え方であった．いい換えれば，ある特定の遺伝子を持っていれば必ず優性あるいは劣性遺伝によりその疾患はいずれ発症する，という前提で研究が進んでいた．このため，遺伝病以外の疾患で内因としての発症素因を研究した成績はみられなかった．しかし本当にそうであろうか．中にはある程度環境要因も関係し，かつ遺伝素因も関係するようないわゆる多因子性の眼疾患（図 1）が存在するのではないかと考え，その後 35 年間にわたって

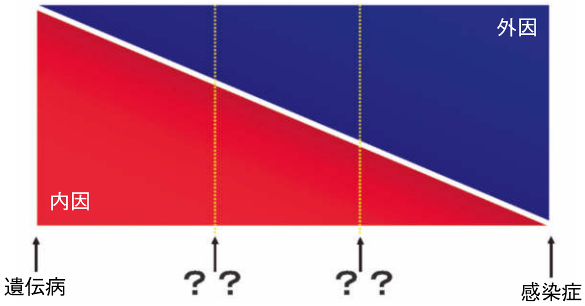


図 1　眼疾患発症の外因と内因．
眼感染症の発症には内因の関与は少なく，ほとんどが外因の侵入によって発症するのに対し，遺伝病では逆に外因の関与はほとんどない．

種痘するジェンナー

牛痘接種による天然痘の撲滅

図 2　人類と感染症の戦い—エドワード・ジェンナー（イギリス　1796 年）．
ジェンナーはヒトに牛痘の接種を行い，天然痘の撲滅を試みた．

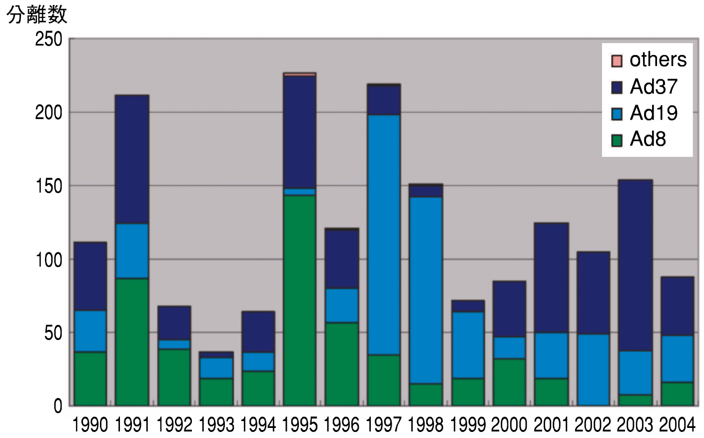


図 3 最近のヒトアデノウイルス D 亜族の分離数.
本邦におけるヒトアデノウイルス D 亜族の分離数は，数年ごとに大きな変化をみせている．例えば，アデノウイルス 8 型は 1991 年ごろと 1995 年ごろに多発したが，その後は発生数が減少している．これに対し，アデノウイルス 19 型は 1997 年，1998 年に大きな流行がみられた．ところが，2000 年以降はアデノウイルス 37 型の分離が著明に増加している．

種々の眼疾患の発症機構を研究してきた[3]．

今回は眼の炎症性疾患を中心に，外因および内因研究の歴史から，最新の研究成果に至るまでの経過を，我々の成績をも含め報告してみたい．

II 外因の研究

1．歴 史

疾患の発症機構の研究では，感染症のような外因に関する研究の歴史は古い．イギリスのエドワード・ジェンナーは 18 世紀「牛痘を人に接種すること(種痘)」によって天然痘の撲滅への道を開いた(図 2)[4]．これは近代の新しい感染症学，あるいは免疫学の幕開けともいえる出来事であった．次いで 19 世紀フランスのルイ・パスツールは，「病原体は自然に湧いてくるものではなく，病原微生物というものがきちんと存在し，それが人から人へ，あるいは動物から人へ感染することによって疾患が発症する」ことを証明した．しかも，ワクチンを接種された患者は実際に狂犬病の発症を免れることも証明した．さらに，20 世紀初めにはアレキサンダー・フレミングが最初の抗生物質であるペニシリンを発見した[5]．その後，ハワード・フローリーらが単離に成功し，近代の新しい抗生物質治療は大きな進歩をとげることとなった．

2．アデノウイルス結膜炎の疫学

眼疾患発症の外因の研究における 1 例として，我々はこれまでアデノウイルス結膜炎の発症機構を長く研究してきた．アデノウイルス結膜炎は今から 46 年前の日本眼科学会宿題報告で「アデノウイルス 8 型によって起こるものを流行性角結膜炎(EKC)とする」と定義づけられた[6]．しかし，その後臨床経験が蓄積され，実際にはアデノウイルス 8 型以外でも EKC が起こり得るということがわかり，現在はアデノウイルス結膜炎という病名でこれらが包括されるようになった[7]．

表 1 ヒトアデノウイルス感染症と血清型

疾病	主要な血清型
急性熱性咽頭炎	1，2，3，5，6
急性呼吸器疾患(新兵熱)	4，7，1，2
アデノウイルス肺炎	1，3，7
咽頭結膜熱	**3，4，7**
流行性角結膜炎	**8，19，37**
急性濾胞性結膜炎	**3，4，7，11**
アデノウイルス性下痢症	40，41
急性出血性膀胱炎	11，21
腸重積症	1，2，5，6

結膜に強い親和性を有するアデノウイルス血清型は，51 種類のうち 3，4，7，11，8，19，37 型のわずか 7 種類である．

実際我が国のアデノウイルス D 亜属による急性結膜炎の推移をみると，眼症状は同じであってもその病因としてのアデノウイルス血清型は数年おきに経時的に変化している(図 3)[8]．例えば，本邦ではアデノウイルス 8 型の感染は 1991 年，1995 年頃に大きな流行がみられたがその後は減少し，現在ではほとんどがアデノウイルス 37 型による EKC である．また，1997，1998 年の流行はアデノウイルス 19 型であった．ただし，これら患者の眼の臨床所見からはこれらの血清型の区別は到底困難である．

今日アデノウイルスは 1〜51 型まで，51 種類の血清型に分けられている[9)10]．このうち，眼に親和性を持つ主要なアデノウイルスは，3，4，7，8，11，19，37 型の 7 種類であり，これらはいずれも結膜などの眼表面組織親和性が明らかなウイルスである(表 1)[11]．

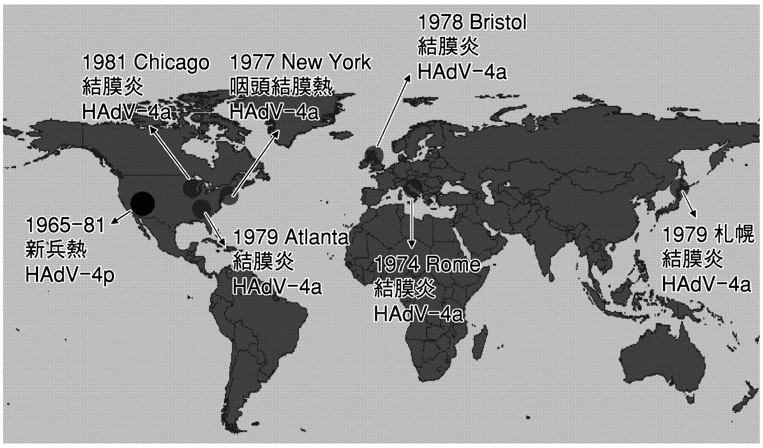


図 4　世界におけるこれまでのヒトアデノウイルス 4 型の流行と変異.
ヒトアデノウイルス(HAdV)-4 型は 1965 年以降，アメリカカリフォルニア州で新兵熱の原因ウイルスとして HAdV-4 p が分離された．ところが，その後 HAdV-4 a という新たな変異株が誕生し，これがローマ(イタリア，1974 年)やニューヨーク(アメリカ，1977 年)，ブリストル(イギリス，1978 年)，アトランタ(アメリカ，1979 年)，札幌(日本，1979 年)，シカゴ(アメリカ，1981 年)など，世界各地で急性結膜炎を発症するに至った．

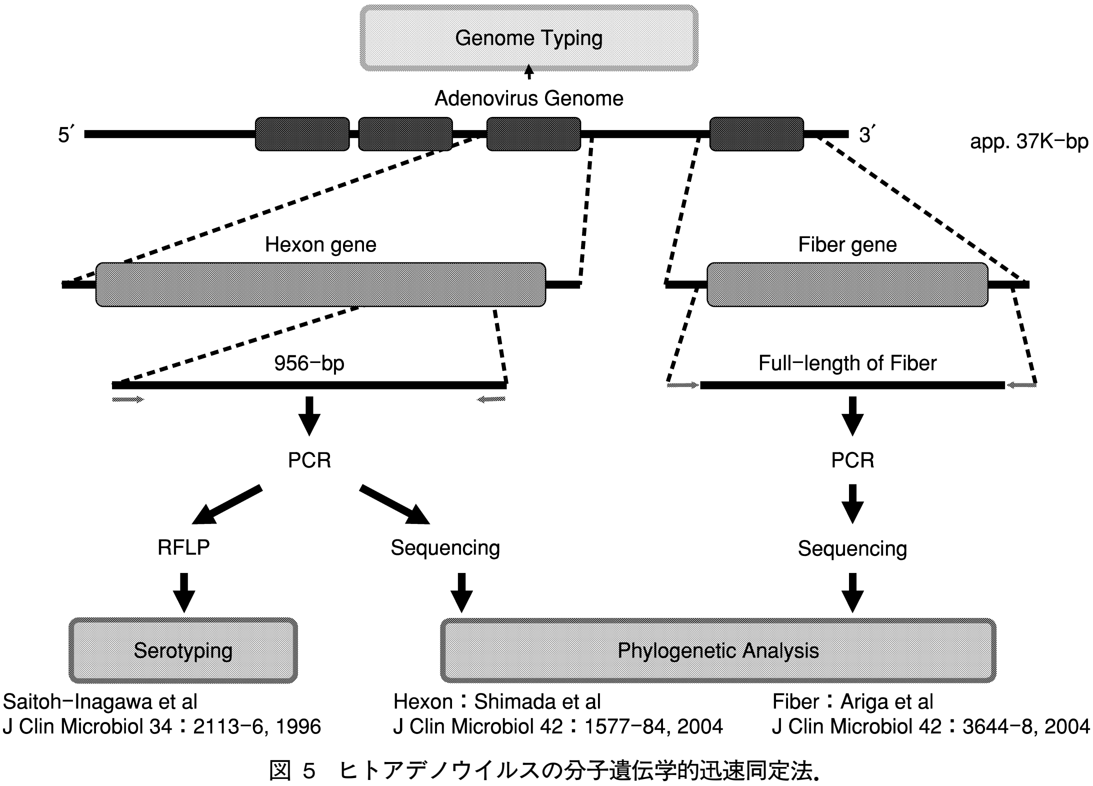


図 5　ヒトアデノウイルスの分子遺伝学的迅速同定法.
ヒトアデノウイルスゲノムの hexon 遺伝子，あるいは fiber 遺伝子を nested polymerase chain reaction (PCR 法)で増幅し，それらを制限酵素切断やシークエンスすることによって，迅速かつ正確にウイルスの血清型同定や系統解析が可能となった．

1 例としてアデノウイルス 4 型流行の歴史を考えてみたい(図 4)．アデノウイルス 4 型感染症が最初に報告されたのはアメリカ・カリフォルニアでの新兵熱であり[12]，この頃は発熱を伴う呼吸器感染症として 4 p というアデノウイルス 4 型プロトタイプが報告された．しかし，その後アデノウイルス 4 型は結膜炎を惹起するようになった．ローマ(1974 年)，ニューヨーク(1977 年)，イギリス(1978 年)，札幌(1979 年)など世界各地で結膜炎の大流行を起こし，しかもいずれの地域でもアデノウイルス 4 型は 4 p から 4 a に変異していた[13)~16)]．つまり，同じ 4 型であってもその遺伝子型は変化し，突然変異を起こしていたことがわかる．さらに，2001 年頃には日本各

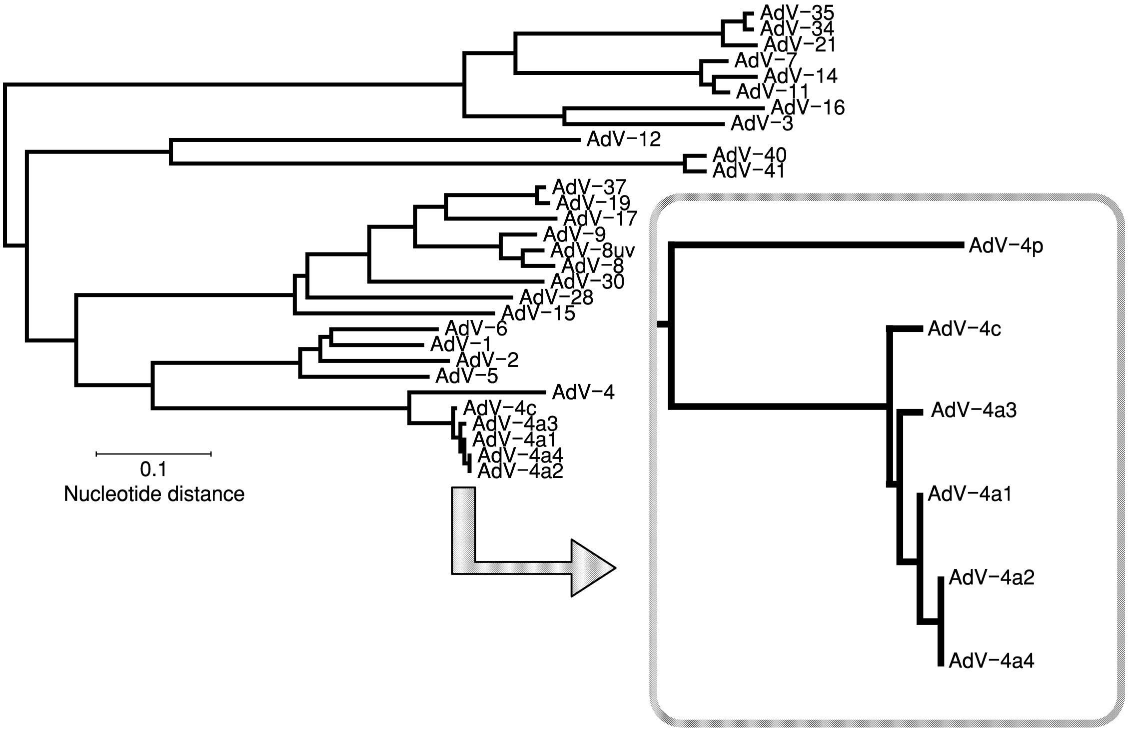


図 6　PCR-シークエンス法によるヒトアデノウイルス 4 型ファイバー遺伝子の系統解析.
PCR-シークエンス法による HAdV-4 型のファイバー遺伝子を系統解析したところ，HAdV-4 p から 4 a へ，そして 4 c に変異していることが明らかにされた.

地でアデノウイルス 4 型院内感染が頻発したが，これらは 4 c というまた新たな遺伝子型であることも報告[17]した.

さて，あるウイルスを同定しようという場合，古典的な手法では結膜ぬぐい液あるいは結膜擦過物から起因ウイルスを分離，培養し，それをさらに中和抗体で同定していた．この作業にはどうしても 3〜4 週間かかるため，結果が出る頃にはもう結膜炎は治っており，その結果を実際の臨床現場に還元することはできなかった．しかし，最近の分子生物学的な検査法を取り入れることにより，アデノウイルスの genome そのものを迅速に分析することができるようになった．特に中和反応に関係するヘキソン遺伝子や接着に関与するファイバー遺伝子の一部を PCR 法で増幅することにより，現在では短時間のうちに起因ウイルスの同定，起因ウイルスの血清型や遺伝子型の同定が可能となった(図 5)[18)〜20)].

3．アデノウイルスの系統解析

現在は任意の DNA 断片の塩基配列を検索し，その系統発生を分析することも可能である．しかも適切なプライマーを選択することにより，上に述べたヘキソン遺伝子だけではなく，他の様々な遺伝子についても同様に PCR やシークエンシングができる.

例えば，アデノウイルス 4 型のファイバー遺伝子を解析すると標準株である 4 p と変異株の 4 a，4 c とでは明らかに異なり，さらに 4 a の中でも 4 a 1，4 a 2，4 a 3，4 a 4 と突然変異を起こして進化してきたことがわかる(図 6)[17]．同様にアデノウイルス 8 型でも従来の 8 p とその他の遺伝子型が存在するが，我々は新たな変異株としてアデノウイルス 8 型ユニークバリアント(8 uv)を同定することに成功した(図 7)[21]．これは日本で 1995 年以降に多くの院内感染，市中感染を惹き起こした原因ウイルスである．この 8 uv はヘキソン遺伝子を解析しても，ファイバー遺伝子を解析しても，やはり前述のアデノウイルス 4 型と同様に従来のアデノウイルス 8 型に比べると大きな変異が観察される．したがって，アデノウイルス側が突然変異を繰り返して新しい遺伝子型を獲得するたびに，また新たな流行を繰り返すことになる.

もう一つ別な例としてアデノウイルス 37 型をあげてみたい．アデノウイルス 37 型は発見後まだ 30 年もたたない新しいウイルスであるが，日本では 2000 年以降に特にアデノウイルス 37 型結膜炎発症例が多発している(図 8)．実際，これまでに 1991 年と 1995 年前後の大流行，そして 2000 年以降の 3 つの発症ピークがあったが，その遺伝子型は，最初の流行時には D 1，D 3 であり，次の流行時には D 6，D 8，そして最近では D 10，D 11 と，次々に変異しては感染，流行を繰り返している．また，前述のファイバー遺伝子を同様に解析してみると，最初の流行時は F 1，次の 1995 年と 1997 年の流行では F 2，F 3，その後は F 4 と，やはり頻繁に突然変異を繰り返していた[22].

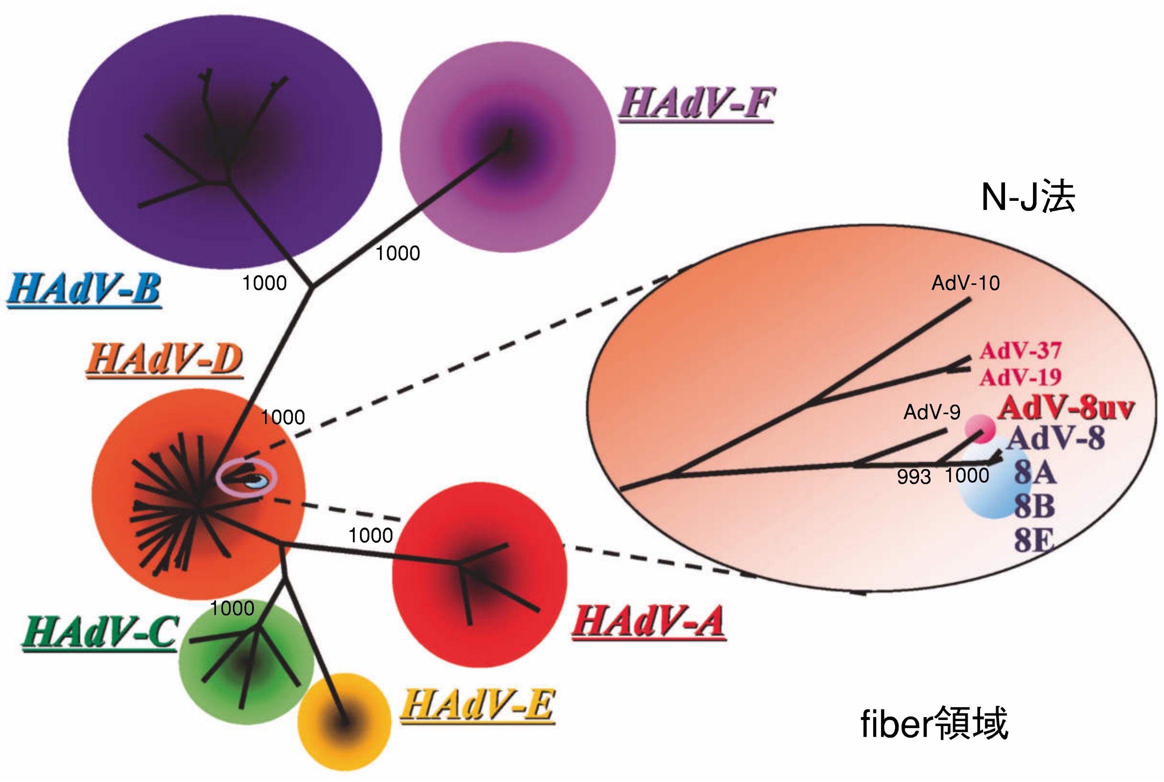


図 7　PCR-シークエンス法によるヒトアデノウイルス 8 型ファイバー遺伝子の系統解析.
最近分離された患者検体から，従来知られていた遺伝子型とは異なる新たな HAdV-8 型のファイバー遺伝子(HAdV-8 uv)が検出された.

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	計
37/D1	4	4		1									9
37/D3		2							1				3
37/D6	1			3	7	4	1	2					18
37/D7			2										2
37/D8						3	6	2					11
37/D9								1					1
37/D10										2		2	4
37/D11												3	3
計	5	6	2	4	7	7	7	5	1	2	0	5	51

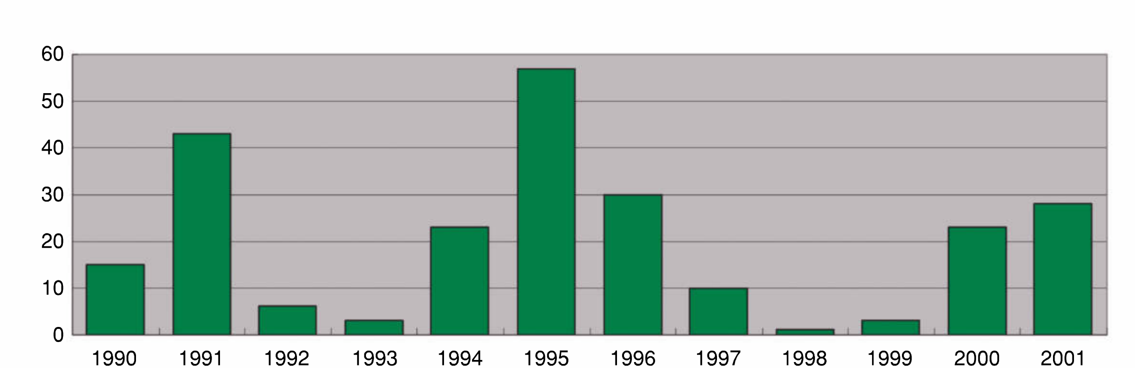


図 8　PCR-シークエンス法によるヒトアデノウイルス 37 型遺伝子の系統解析.
HAdV-37 型のヘキソン遺伝子およびファイバー遺伝子の系統解析により，1990～1991 年には 37/D 1 型，37/D 3 型が，また 1994～1997 年には 37/D 6 型，37/D 8 型が，そして 2001 年には 37/D 10 型，37/D 11 型が主体を成していたことが明らかにされた.

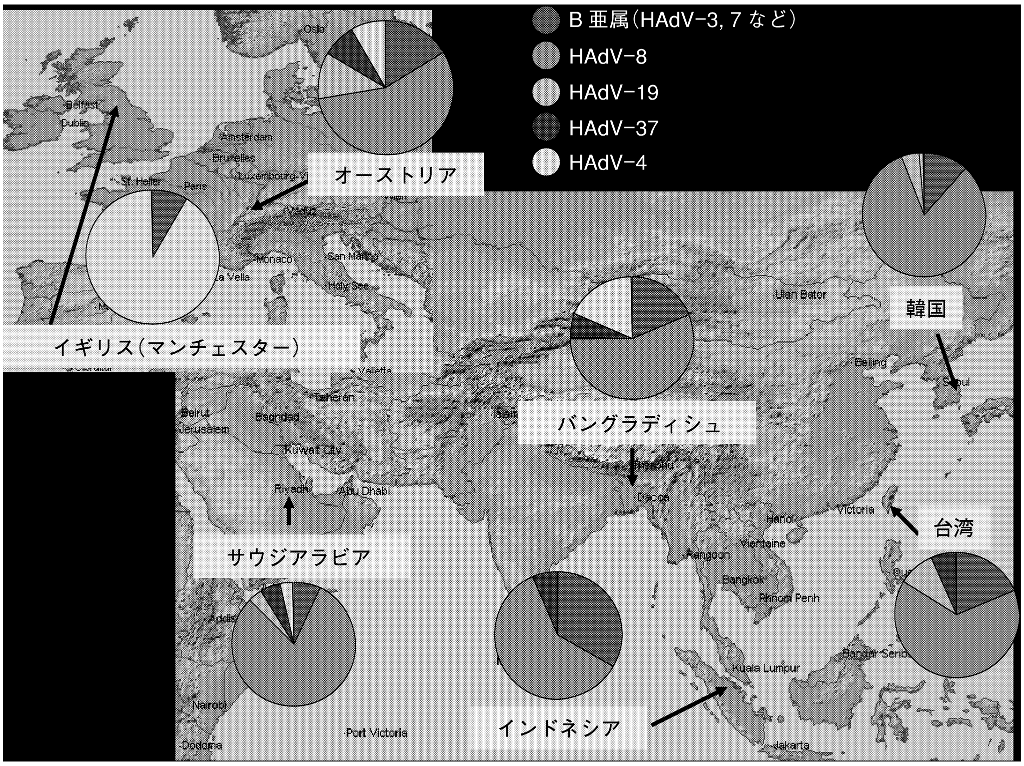


図 9　世界各国におけるヒトアデノウイルス血清型の分離比率.
世界の各地では主体をなす HAdV の血清型が大きく異なっていた. 例ば, イギリスのマンチェスターでは多くの患者から HAdV-4 型が分離されるが, その他の国では稀であった. 逆に韓国や東南アジア諸国では HAdV-8 型が多数例で分離培養された.

1．1 日で億単位のウイルスが産生される
2．アデノウイルス粒子は 10～20%しか成熟しない
3．DNA ウイルスは 10 万個に 1 個変異する
4．流行するとより多くのウイルスが産生され変異の機会が増す
5．環境の変化により適応した変異株が生き残る

図 10　ウイルスは生き残りのために変異と進化を繰り返す.

4．国際サーベイランス

世界規模での人の往来, 物流, 交易が盛んな昨今, アデノウイルスに限らず各種の感染症対策は近隣諸国を始め世界とのリアルタイムでの情報交換がますます重要になってくることであろう. 具体例を挙げると, 例えばイギリス・マンチェスターでの結膜炎の起因ウイルスは現在でもアデノウイルス 4 型が主体となっており, 日本, 東南アジアとは大きく異なっている(図 9). また近隣の韓国, 台湾では, 最近本邦ではほとんどみられなくなったアデノウイルス 8 型の感染が非常に多く, 逆に日本で主流のアデノウイルス 37 型は韓国ではほとんどみつからない(図 9)[23]. このような世界規模での感染症病因情報をお互いに交換しながら, 流行や感染予防に迅速かつ適切に対処することが重要である.

今回は外因の 1 例として DNA ウイルスであるアデノウイルスをとりあげたが, ウイルスはいったん感染すると 1 日に億単位で産生される. しかし, アデノウイルス粒子はその中の 10～20% 位しか成熟しない. アデノウイルスのような DNA ウイルスは 10 万個に 1 個が変異することが知られており, そのウイルス感染が流行するとさらに多くのウイルスが産生され, 変異の機会も一層増大する. そして, 新しい環境の変化により一層適応した変異株が生き残ることになるのである. このようにウイルスを始めとする病原微生物は, 生き残るためには常に変異と進化を必死で繰り返している.

アデノウイルスを始めとして, 多くのウイルス感染症には必ずしも有効な治療薬がないという意味からも, 感染症を中心とした外因の克服, 外因の本態究明に向けた学問, 研究の努力は今後ますます重要となることが考えられる(図 10).

III 内 因 の 研 究

1．歴　史

眼疾患の発症機構には内因, すなわち遺伝素因も関与することは以前から知られていた. 現在, 我々は遺伝性疾患が種々の原因遺伝子の存在によって親から子へ, 子から孫へと伝えられることを知っている. しかし中世の 15～16 世紀頃には, これらはすべて神によって決められたものである, という概念が一般的であった. 例え

図 11　ハプスブルク顎にみられる遺伝と遺伝子.
ヨーロッパを制覇したハプスブルク家には神聖ローマ帝国のカール皇帝以来，特徴的な遺伝形質として異常に突出した下顎がみられた．これが 18 代にわたり 41 人以上に下顎前突が遺伝したという．しかし，当時は遺伝子や遺伝の概念はみられなかった．

ば，ヨーロッパに長く君臨したハプスブルグ家では「ハプスブルグ顎」という下顎前突という特徴がなんと 18 代にわたって，延々と 41 人以上に遺伝されていたという．今日の我々の知識で解釈すればこの王室は近親結婚が多く，この「ハプスブルグ顎」は優性の遺伝因子によって伝えられたものであろうと推測できるが，当時はそのような遺伝学的知識は全く知られていなかった（図 11）．しかし，19 世紀に入ると近代遺伝学が芽生え，新しい遺伝学的情報が生み出されるようになった．例えば，チャールズ・ダーウィンはガラパゴス諸島への航海でダーウィンフィンチ，あるいはその他の動植物を詳細に観察し，これは神による創造ではなく一定の遺伝的な形質が自然選択をされて生存に有利な特徴だけが伝えられていくと考え，1859 年に「種の起源」を著した[24]．このような自然選択による最適化がダーウィンのいう進化論であるが，その後，遺伝子変異の中立説が唱えられ，中立説論争は未だ明確には結論が出されていない．また，オーストリア＝ハンガリー帝国（現在のチェコ共和国）のブルノにあった聖トーマス修道院の神父グレゴール・メンデルは，エンドウマメの花の色，豆のしわなどの詳細な観察から，1865 年に優劣の法則，分離の法則，独立の法則というメンデルの法則を発見した[25]．さらに，20 世紀に入るとDNAが発見され，1953 年にはジェームス・ワトソン，フランシス・クリックらがDNA の二重らせん構造を発見して後にノーベル賞を受賞している．ここから現代の新しい分子遺伝学が始まったといえる．

ともあれ優性，劣性のメンデリズムに則った遺伝病の話題は他稿に譲りたい．なぜなら，今回の報告の主な目

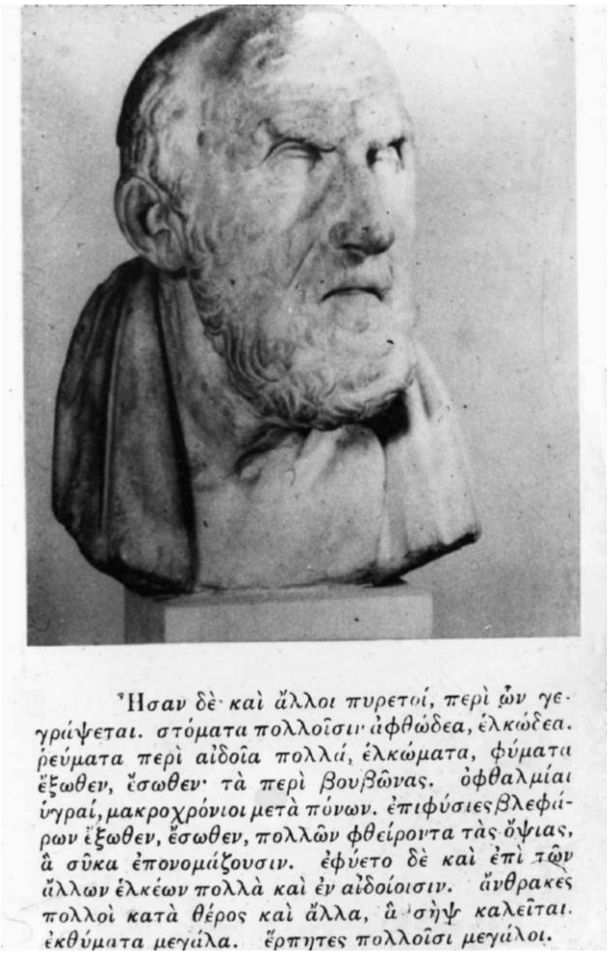

Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ ὧν γεγράψεται. στόματα πολλοῖσιν ἀφθώδεα, ἑλκώδεα. ῥεύματα περὶ αἰδοῖα πολλά, ἑλκώματα, φύματα ἔξωθεν, ἔσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμίαι ὑγραί, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσιες βλεφάρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὄψιας, ἃ σῦκα ἐπονομάζουσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν ἄλλων ἑλκέων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἄνθρακες πολλοὶ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, ἃ σὴψ καλεῖται. ἐκθύματα μεγάλα. ἕρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.

図 12　ヒポクラテスによるベーチェット病様症例の記載.
医聖と呼ばれたギリシャのヒポクラテスは，すでに紀元前 5 世紀に現在のベーチェット病に相当する症例を記載していた．したがって，ベーチェット病は長い歴史を持つ古い時代からの病気である．

図 13 張仲景による狐惑病の記載.
中国医学の祖であり，紀元後2世紀から3世紀に活躍した張仲景は，有名な傷寒雑病論を著したことで知られている．その傷寒論と金匱要略のうち，金匱要略には狐惑病として現在のベーチェット病に相当する症例がすでに記載されている．したがって，紀元前のギリシャだけではなく，紀元後2〜3世紀の中国にもすでにベーチェット病患者がみられたことがわかる．

HL-A 5
⇒HLA-B 5
⇒HLA-B 51(B 52，B 53)
⇒HLA-B*5101
⇒HLA-B*510101

図 14 ベーチェット病と HL-A 5 との相関の歴史的変遷.
ベーチェット病の遺伝的発症因子として，当初はHL-A 5が見出された．しかし，その後のWHO命名委員会での協議により，HL-A 5はHLA-B 5に改名された．その後HLA-B 5はHLA-B 51，B 52，B 53の3つのサブタイプに分類され，ベーチェット病はB 52やB 53ではなく，HLA-B 51と強く相関することが明らかにされた．その後，さらに我々の研究が進み，本病はHLA-B*5101，さらにはHLA-B*510101と最も強い相関を有することが示された．

表 2 ベーチェット病における HL-A 5 抗原頻度

	Controls(n=78)	Patients(n=21)
HL-A 5	30.8%	71.4%

$p<0.0007$，RR=10.7
Ohno S et al：Lancet ii 1383, 1973
正常日本人のHL-A 5抗原頻度は30.8%であったが，患者群では71.4%と有意の高頻度を示した．

国名	相関するHLA
日本	B 51(B 5)
韓国	B 51(B 5)
台湾	B 51(B 5)
クウェート	B 5
イスラエル	B 51(B 5)
トルコ	B 51(B 5)
ギリシャ	B 51(B 5)
イタリア	B 51(B 5)
チュニジア	B 51(B 5)

図 15 世界のベーチェット病とヒト白血球抗原(HLA)の相関.
我々が日本で見出したベーチェット病とHLA-B 5(その後B 51)との相関は他の人種でも追試され，人種や民族が異なっても同一の相関を示すことが確認された．

的は100%外因，または内因によって起こる疾患について論じることではなく，遺伝的感受性または抵抗性が関与し，かつその引き金として外因も関与している眼疾患の発症機構を，外因と内因の両面から検討することにあるからである．

2．ベーチェット病

1）HL-A 5とベーチェット病

ベーチェット病の歴史をひも解いてみると，紀元前5世紀には，医聖と呼ばれたギリシャのヒポクラテス(図12)がすでに完全型ベーチェット病を記載している．また，中国医学の祖であり，紀元後2〜3世紀に活躍した後漢時代の有名な漢方医であった張仲景(図13)は，紀元後200年頃に漢方医の聖典ともいうべき「傷寒雑病論」を著している．その「傷寒論」と「金匱要略」のうち，「金匱要略」には「狐惑病」という病名でやはりベーチェット病が報告されている．したがって，紀元前のギリシャだけではなく，紀元後2〜3世紀の中国にもすでにベーチェット病患者がみられたことがわかる．つまり，本病は20世紀になって初めて出現した疾患ではなく，長い歴史を持つ古い時代からの病気であることは確かである．著者が北海道大学眼科に入局した頃も北海道大学病院には多数のベーチェット病患者がおり，この疾患が誰にでも全く偶然に発症するのか，あるいは何らかの必然性があってある特定の個人に発症するのか疑問をもった．折しも1970年代はヒト白血球抗原(HL-A)遺伝子研究が緒についた頃であり，我々は苦労しながら手作業でリンパ球細胞障害試験の解析を進めた．そして，ついにベーチェット病患者ではHL-A 5抗原頻度が健康な日本人と比べて有意に高いことを世界で初めて見出した[26]．これは1973年のことである．HL-A 5のrelative riskは10.7であった．つまり，このHL-A 5抗原を有しているものはHL-A 5陰性者に比べて10.7倍ベーチェット病に罹患しやすいことが明らかにされた(表2)[26][27]．HL-Aは移植抗原でもあるため，臓器移植の発展とともにその名称も変化してきた．その後のWHO命名委員会での協議により，HL-AはやがてHLAになり，その中でもベーチェット病の発症に重要なものはHLA-B 5[28]であることが見出された．また，HLA-B 5はHLA-B 51，B 52，B 53の3つのサブタイプに分類され，ベーチェット病はB 52やB 53ではなく，HLA-

図 16　ベーチェット病の世界分布.

ベーチェット病の世界分布を地図上にプロットしてみると，本病の多発国は北緯 30 度から北緯 45 度のシルクロード沿いの地域に密集していることがわかる．その東の端は日本であり，東アジア，中央アジア，ユーラシア，西アジア，そして地中海沿岸に続き，西の端はモロッコやスペイン，ポルトガルである．○はベーチェット病多発国を示し，×は稀にしかみられない地域をさす．

B 51[29]と強く相関することが明らかにされた．その後，研究はさらに進み，現時点でベーチェット病の最も重要な疾患感受性遺伝子は HLA-B＊510101 であることが判明している(図 14)[30]．さらに，HLA-B＊5101 の特異的なアミノ酸を検索した結果，我々は本病発症には HLA-B 51 分子の B ポケットを構成する 63 番目のアスパラギンと 67 番目のフェニルアラニンが重要であるという仮設を提唱した．

さて，もう一度 1973 年当時の研究成果をふり返ってみたい．我々の報告[26)27]後，ベーチェット病多発地域からは人種を越えて我々と全く同じ結果が次々に報告[31)~38]された(図 15)．つまり，どこの国のどの民族であろうが，日本人の患者と全く同じ遺伝因子がベーチェット病発症に深く関与しているということである．しかし，当時はトルコを始めとして，中近東と東アジアにベーチェット病が多いであろうということは漠然と知られていたが，世界の他の地域についての詳細な疫学データは存在しなかった．したがって，ベーチェット病の世界分布を知るためには，自分で調べるしか方法がなかった．

2）シルクロードでの疫学調査

我々はこの 30 年間，東アジアや中近東地域を始め，世界のベーチェット病疫学調査に従事してきた．実際，中国の北京，天津，上海などの漢民族が多い地域には多数のベーチェット病がみられ，その臨床像は本邦と同一であった．その後，この地域からからシルクロードをさらに西へ向った(図 16)．例えば，西寧の辺りに暮らすのは回族であるが，ここでもやはり典型的なベーチェット病患者が多数みられた．さらに西方で，カザフスタン国境に近い新疆ウイグル自治区には多くのウイグル族が住んでいるが，その主要都市であるウルムチ(烏魯木斉)でも典型的なウイグル人のベーチェット病患者を見出した．一方，北へ向かってモンゴルにも足しげく通い，我々は 6 例の典型的なベーチェット病患者の診断を確定した．さらに，西方ではイランを訪れた．イランの中でも北部は非常にベーチェット病が多くみられ，テヘランにあるシャリアティ病院には 4 千例以上のベーチェット病患者が記録されていた．なおも西へ向かい，ウズベキスタンのタシュケント，サマルカンドに達した．この辺りにも，やはり多数のベーチェット病患者がみられた．さらに，西へ向かってアゼルバイジャンの首都バクーを訪れた．ここはもうカスピ海の沿岸であるが，アゼルバイジャンでも眼症状を伴った本病患者が多くみられた．このように，これまで情報が乏しく，疫学データの空白地帯であった中央アジア，ユーラシア地域も，実際に現地に入り，調査してみるとベーチェット病多発地域であることが初めて明らかになったのである．

この先は中近東・地中海沿岸地域に達し，トルコ，ヨルダン，シリア，イスラエル，レバノン，サウジアラビアなどの多くの国々で，これまでの予想どおりたくさんのベーチェット病患者に遭遇した．特にイスラエルではユダヤ人，パレスチナ人ともに典型的なベーチェット病を発症していた．また，トルコでは今から数十年前の日本を思わせるように，若年者，重症患者，両眼失明者が多数存在していた．さらに，西へ向かって北アフリカに入ると，エジプトはもちろん，チュニジア，モロッコなどいずれの国でも完全型や失明した本病患者が病院の外来にあふれていた．この地域では特に男性患者が目立って多くみられた．一方，地中海沿岸を経てヨーロッパに入ると，イタリアやギリシャでも本病患者が非常に多くみられた．特にギリシャは，ヒポクラテスが紀元前 5 世紀に本病を報告しているところであり，かなり古い時代からベーチェット病は多くみられたものと思われる．ま

図 17　HLA-B 51 の世界分布.

HLA-B 51 は日本をはじめ東アジア，中央アジア，ユーラシア，西アジア，そして地中海沿岸地域で高頻度にみられる．しかし，サハラ砂漠以南のアフリカや白人の住むヨーロッパ，アメリカなどでの頻度は低い．また，東南アジアでも HLA-B 51 は稀である．したがって，HLA-B 51 という遺伝因子の世界分布は，ベーチェット病の世界分布とみごとに一致している．

た，スペインやポルトガルの南部である地中海沿岸地域に，やはりベーチェット病患者が多くみられた．

我々の疫学調査の結果をまとめると，ベーチェット病はユーラシア大陸の北緯 30〜45 度の地域で多数の患者がみられる．しかし，サハラ砂漠以南のアフリカの黒人や北欧系の白人にはベーチェット病はみられない．一方，同じアジア人でもベーチェット病は東南アジアではみられないし，ハワイやブラジルの日系人などにもベーチェット病は発症しない．また，北米や中南米には日系人だけではなく，他の人種を含めてベーチェット病は存在しないことがわかる．

すなわち，ベーチェット病は世界疫学的にみると，地中海沿岸，中近東地域から中央アジアを経て，東アジア，日本に達する帯状の地域にのみ偏在する不思議な世界疫学的分布を示す原因不明の全身疾患ということになる(図 16)．

一方，その後の HLA 研究により意外な事実も明らかになった．つまり，HLA-B*51 遺伝子の分布を世界地図上にプロットしてみると，日本を始めとする東アジア，中央アジア，ユーラシア，西アジア，そして地中海沿岸地域などのベーチェット病多発地域住民では HLA-B*51 遺伝子頻度が共通して高頻度にみられた．しかし，ベーチェット病のみられないサハラ砂漠以南のアフリカの黒人，東南アジア住民，白人にはもともとこの遺伝因子自体の頻度が低かった(図 17)．つまり，HLA-B 51 という遺伝因子の世界分布は，ベーチェット病の世界分布と見事に一致したのである．したがって，ベーチェット病に対する疾患感受性遺伝子が低頻度にしか存在しない地域の住民に，この病気の発症が少ない理由もある程度頷ける．しかも，HLA-B*51 遺伝子頻度の差以上に実際のベーチェット病患者の発症頻度には大きな違いがみられることから，ベーチェット病の発症機構にはシルクロード周辺のみに限局する何らかの特異的な外因が存在することが示唆される．この点からも，著者が以前にベーチェット病に名付けたシルクロード病という名称は病因論的にも的を得たふさわしいものであったと改めて実感する．

3）HLA 遺伝子を調べる

前述した通り，我々はベーチェット病の疾患感受性遺伝子として第 6 染色体短腕上に座位している HL-A 5, HLA-B*510101 を発見したが，その後もさらにこの付近の精細な遺伝子検索を継続した．1970 年代にはまだヒトゲノムプロジェクトは存在せず，どの染色体のどの部分にどのような遺伝子が存在するのかを模索しつつ，手探り状態で研究を進めていた．

そして，第 6 染色体短腕上で HLA-B*51 以外のベーチェット病に対する疾患感受性遺伝子候補領域を検索したところ，ベーチェット病は HLA-B 遺伝子座付近のマイクロサテライトと最も強い相関を示した(図 18)．しかし，結局のところ一番強い相関を示すものはやはり HLA-B 遺伝子であり，最新の分子遺伝学的手法を駆使してもやはり我々が最初に発見した HLA-B*51 が最も重要な遺伝因子であった．本病では他の自己免疫疾患のような HLA クラスII遺伝子との相関はみられなかった．つまり，再び 1973 年当時の振り出しに戻ったのである．しかも，これは日本人だけではなく，イタリア人，ヨルダン人，ギリシャ人を始め，本病多発国における多くのベーチェット病患者でほぼ一致していた(図 19)．

興味深いことに，日本人では HLA*B 5101(58.3%)

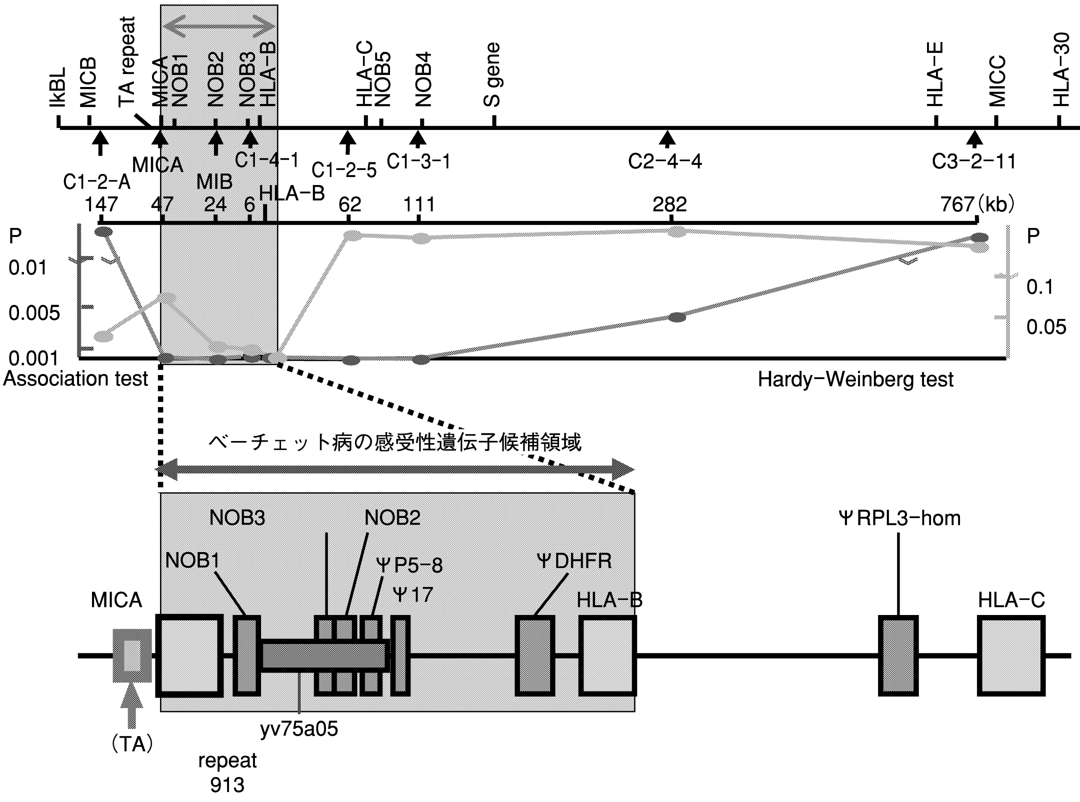


図 18　日本におけるベーチェット病の疾患感受性遺伝子候補領域の検索.
第 6 染色体短腕の HLA クラス I 領域について，日本におけるベーチェット病の疾患感受性遺伝子を詳細に検索した．その結果，本病は HLA-B 遺伝子座付近のマイクロサテライトと最も強い相関を示した．

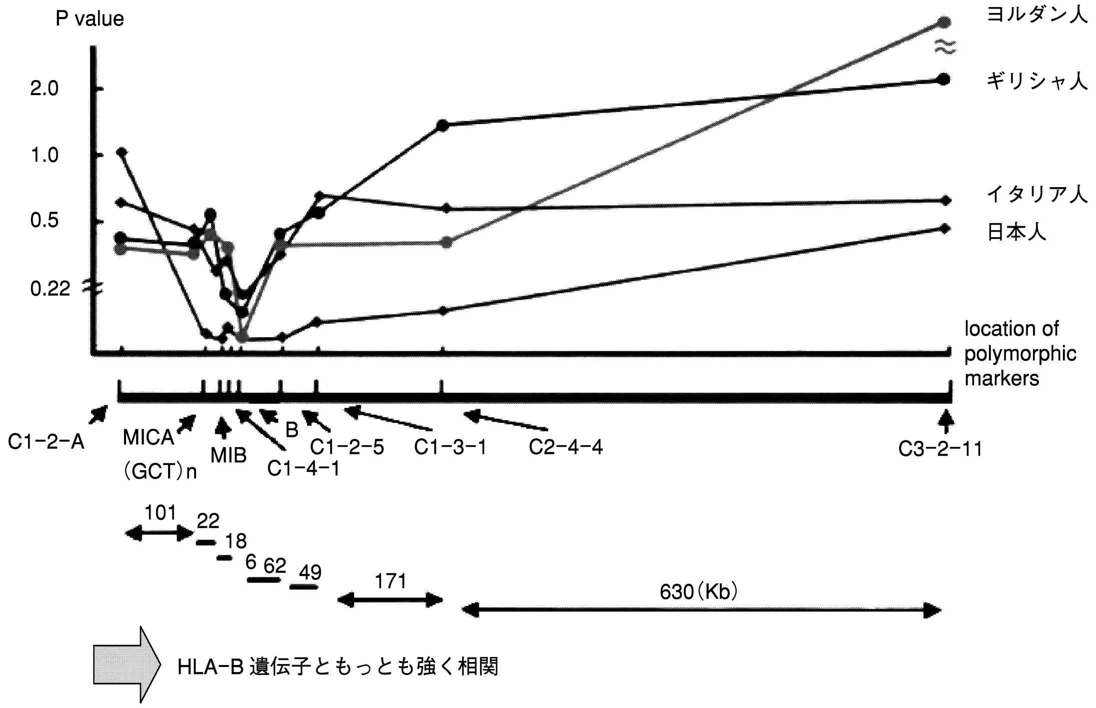


図 19　異なる 4 民族におけるベーチェット病の疾患感受性候補遺伝子の検索.
日本人，イタリア人，ギリシャ人，ヨルダン人の異なる 4 民族におけるベーチェット病の疾患感受性候補遺伝子を検索した．その結果，いずれの民族においても日本人で見られた成績と一致し，ベーチェット病は人種や民族を超えて，HLA-B 遺伝子が最も重要な疾患感受性遺伝子であることが示された．

渡来人 騎馬民族？
(紀元前後)

ヒト：HLA-B*5101 陽性者

イネ：温帯ジャポニカ(水田)

イヌ：珍島犬，済州島犬，
対馬犬，壱岐犬，
山陰柴犬など

図 20 ベーチェット病の日本への渡来.
ベーチェット病はユーラシア大陸の中緯度地域を介して東アジアに伝播され，中国東北部，モンゴル，東シベリア一帯を起源とする寒冷適応集団が朝鮮半島を経由して日本に渡来した際に本邦にもたらされたものと考えられる．したがって，ベーチェット病は従来の「シルクロード病」に加えて「北東アジア系のモンゴロイド病」，あるいは日本史的には「弥生人病」としても表現できると考えられる．

の他にHLA-B＊5102陽性者が1例(1.0%)みられた．一方，ギリシャ人ではHLA-B＊5101(58.6%)の他にHLA-B＊5108が22.4%の頻度でみられ，対照群に比して有意に増加していた．同様に，イタリア人，サウジアラビア人でもHLA-B＊5108がそれぞれ19.0%，7.7%と高頻度にみられたが，HLA-B＊5102陽性者はこれらの民族では1例もみつからなかった．さらに，イラン人ではHLA-B＊5108が8.3%にみられたが，HLA-B＊5102も1例でみられ，イラン人は日本人とギリシャ人，イタリア人，サウジアラビア人のどちらの遺伝的要素をも保持している中間的位置に存在する民族であると推測された．つまり，HLA-B＊51遺伝子は進化の過程で，大もとのHLA-B＊5101から数多くのサブタイプ(アリル)に分岐してきており，現在39種類のアリルが存在することが知られているが，本病の各種民族におけるHLA-B＊51サブタイプの違いは単にHLA-B＊51遺伝子の各種民族における分布の違いによるものであると考えられる．これらのアリルに共通しているアミノ酸は，やはりHLA-B鎖の63番目のアスパラギンと67番目のフェニルアラニンであり，この点も我々が以前に提唱した仮説を支持している．

これらの研究成績を踏まえ，HLA-B＊5101陽性者のHLA-B領域についてすべてダイレクトシークエンシングを試みたところ，ベーチェット病患者では日本人，イラン人，ヨルダン人を問わずエクソン領域，プロモーター領域やイントロンをも含め，すべて人種を越えて全く同一のアミノ酸配列であった(未発表データ)．

4）ベーチェット病の日本への伝来：弥生人病

次にベーチェット病の日本への伝来について考えてみたい．紀元前後には朝鮮半島を経由して多数の渡来人が

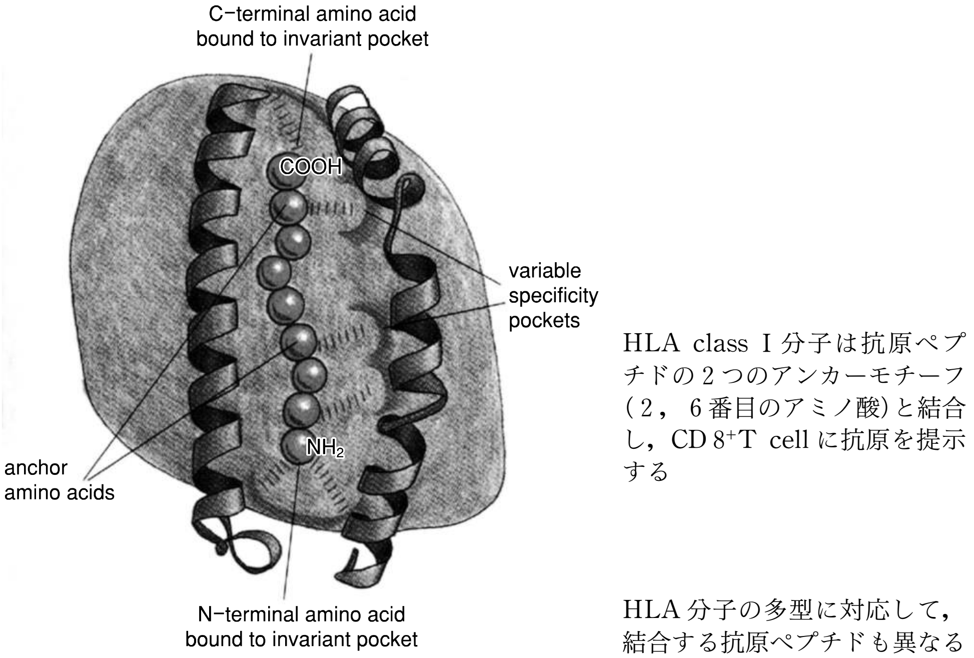


図 21　HLA 分子とアンカーモチーフ．
HLA クラス I 分子は 9 個の抗原ペプチドと結合し，そのアンカーモチーフの情報を CD 8$^+$T 細胞に伝達する．

本邦に居住していたことが記録されている．例えば，江上は騎馬民族征服王朝説[39]を唱えた．実際に騎馬民族が日本に渡来したかどうかはともかく，日本ではこれ以降中国東北地方の夫余族系騎馬民族の影響がみられるという．また，人類の動き以外にも温帯ジャポニカといういわゆる水稲が，やはりこの時期に朝鮮半島を介して紀元前後に日本に伝わっている[40]．同様に犬のヘモグロビン A 型遺伝子を解析したデータをみると，日本の対馬犬，壱岐犬，山陰柴犬は朝鮮半島の珍島犬，済州島犬と一致する[41]．日本の山野にいる野ネズミも実は縄文マウスと弥生マウスに分けられるが，弥生マウスの分布は朝鮮半島を経由して入ってきていることがわかっている．ベーチェット病がユーラシア大陸の中緯度地域を経由して西アジアから東アジアに広がったのであれば，ベーチェット病を日本に伝えた渡来人の起源は，中国東北部，モンゴル，東シベリア一帯ではないかと推測される．彼らは冬期間氷点下 40〜50 度という大変な寒冷地域で適応をとげたモンゴロイド集団である．我が国では歴史上弥生人と呼ばれる彼らが大挙して日本へ渡来したのである．埴原[42]の研究によると，紀元前 3 世紀から古墳時代の紀元後 7 世紀までの 1000 年間に日本列島に渡ってきた渡来人の数はなんと 100 万人に達するという．この数字は，縄文人を主体とする当時の日本(倭国)の総人口の数倍〜数十倍という凄まじい数である．この時期は気候の寒冷化に伴い，ユーラシア大陸全土で北方民族が次々に南下する民族の大移動が数度に渡って起きている．その中の有力な一群が HLA-B*51 陽性集団であった可能性があり，ベーチェット病は従来の「シルクロード病」に加えて「北東アジア系のモンゴロイド病」，日本史的には「弥生人病」という表現もできよう(図 20)．

5）ベーチェット病の外因

ベーチェット病の発症にはこれまで述べてきたような遺伝素因に加えて何らかの外因が発症契機として作用し，本病が発症するのであろう．我々[43]はこれまで口腔内の常在菌である *Streptococcus sanguinis* を本病発症の外因の一つとして疑ってきた．しかし，海外には単純ヘルペスウイルスに注目している研究者もいる．しかし，ベーチェット病は世界のごく限られた地域にしか存在しない疾患であることを考えると，世界中に普遍的に存在する感染源や免疫源ではなく，シルクロード地域に限局して存在するものである可能性がある．ただし，ベーチェット病の外因が特定の感染源であるかどうかも実際には定かではない．あるいは複数の感染微生物に共通した熱ショック蛋白などが免疫原性を持つこともあり得る．したがって，外因が複数存在する可能性も否定できず，現時点ではベーチェット病の外因は不明といわざるを得ない．いずれにしても，何らかの外因物質の一部分である病原性ペプチドが自己の HLA-B*51 に高い親和性を有し，その異常な免疫情報が CD 8(+)T 細胞に伝えられることによって異常な免疫反応がスタートし，ベーチェット病の発症につながるのであろう(図 21)．

6）全ゲノムを調べる

ここまでベーチェット病の遺伝因子として HLA-B*51 を中心に検討を進めてきたが，ベーチェット病の発症が一つの遺伝因子の存在だけで決定されるとは考えにくい．むしろ，多数の遺伝素因が複雑に関与してベー

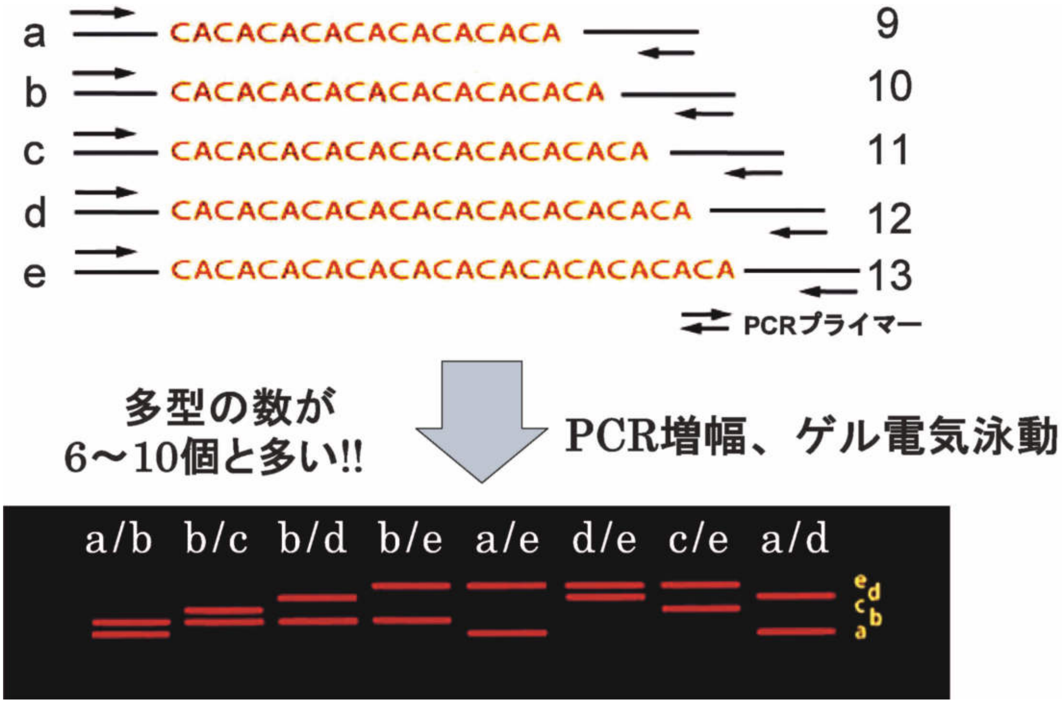


図 22 マイクロサテライト繰り返し多型の検出による原因遺伝子の同定.
1塩基多型(SNP)では多型性が2種類と少ないのに対し，マイクロサテライトは多型の数が多く，連鎖不平衡を示す距離がSNPよりはるかに長いため，より効率的に疾患遺伝子をスクリーニングすることができる.

チェット病の分子遺伝学的発症機構を形成している可能性が考えられる．このような疾患は多遺伝子疾患，あるいは多因子疾患と呼ばれている．ベーチェット病が多因子疾患である可能性がある以上，本病の内因検索には第6染色体の短腕以外の遺伝子領域もすべて詳細に検索する必要がある．したがって，本病の他の疾患感受性遺伝子を同定するためには，全染色体，全ゲノムを対象にして，ゲノムワイドに相関解析を行う必要がある．健常者には異常がなく，患者のみに共通して存在する遺伝子異常が仮に存在するとしたら，それらをどのように検出すればよいのであろうか．しかも，関係する遺伝子異常は1か所や2か所ではないかもしれない．

近年，ヒトゲノムの全塩基配列が決定され，ヒトゲノムは約3.1 Gb(3.1×10^9bp)，すなわち約31億個の塩基対から成ることが明らかになった．1991年にジェームス・ワトソンが立ち挙げたこのヒトゲノムプロジェクトは，予定より大幅に早く1999年にほぼ終結を迎えたのである．我々の共同研究者もナショナルチームの一環としてHLA領域のゲノム2.2 Mbの塩基配列を決定した．セレア社のベンターとナショナルチームのコリンズがホワイトハウスに招かれ，クリントン大統領(当時)と記者発表を行ったのもすでに過去のこととなった．冒頭，クリントン大統領が「私たちは神が使った言葉を学びつつある」と話したのも印象深かった．このようにヒトの全ゲノムの塩基配列が決定された現在，どのようにして遺伝子の多型を検出し，疾患の感受性遺伝子を同定していくかということが全世界的に注目されている．

ポストゲノムの遺伝子多型の戦略，すなわち遺伝性疾患の原因遺伝子同定のための戦略としては，現段階では，欧米を中心としたsingle nucleotide polymorphism(SNP)と，我々が中心となって日本で進めているマイクロサテライト(microsatellite, MS)の2手法に大別される．MSは連鎖不平衡を示す距離が約100 kbとSNPの約3〜10 kbに比べて遥かに長いため，より効率的に疾患感受性遺伝子をスクリーニングすることが可能である．また，MSはSNPより遥かに多型性が豊富であり，スクリーニング効率(統計学的検出力)に優れている(図22)．SNPでは多型性が事実上2種類と少ないため，疾患感受性遺伝子の非常に近くに存在していても疾患感受性遺伝子とは相関を示さずに見落としてしまうこともある．このため，同一領域内で複数のSNP設定を行う必要がある．したがって，全ゲノムをカバーするために必要なマーカーの数は，SNPでは約200〜300万個(3.1 Gb÷3 kb×2〜3個＝200〜300万個)であるのに対し，MSではその100分の1である，約3万個(3.1 Gb÷100 kb＝3.1万個)と推測されている．さらに，我々は100〜200人の各個人のDNA濃度を一定に調整して混合したpooled DNA溶液を用いてPCRを行う方法(pooled DNA PCR法)を確立し，PCRの回数を従来の100〜200分の1とし，大幅に時間と労力とコストを削

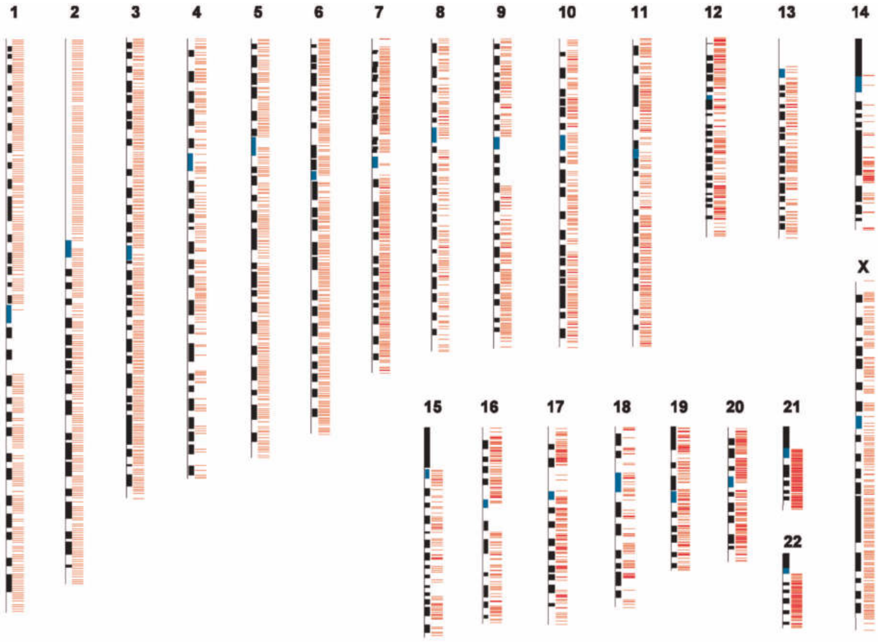


図 23　多型マイクロサテライトマーカーの設定.
ベーチェット病をはじめ，多くの原因不明疾患における疾患感受性遺伝子を検索するため，我々の共同研究グループは全染色体上に 100 kb 毎の多型性豊富なマイクロサテライトマーカーを約 3 万個設定し，疾患感受性遺伝子のスクリーニングを行っている．各染色体上に記入された小さいラインは設置した各マイクロサテライトを示す．

表 3　ベーチェット病における疾患感受性遺伝子のゲノムワイド第一次スクリーニングの結果

染色体	マーカー数	Fisher 正確検定 2×2 (P<0.05)	Fisher 正確検定 2×m (P<0.05)	2×2 or 2×m (P<0.05)
Chr.01	1517	6.2%	1.6%	6.3%
Chr.06	1265	11.9%	5.2%	12.1%
Chr.17	501	9.4%	4.2%	9.7%
Chr.19	370	10.8%	6.3%	10.8%
Total	3653	8.9%	3.5%	9.0%

常染色体の第 1，第 6，第 17，そして第 19 染色体における 3653 個のマイクロサテライトマーカースクリーニングにおいて，9%の陽性候補マーカーが得られた．これらについて今後さらに第二次，第三次スクリーニングが必要である．

日本	HLA-DRB 1＊0405
中国	HLA-DRB 1＊0405
ラオス	HLA-DRB 1＊0405
メキシコ	HLA-DRB 1＊04
ブラジル	HLA-DRB 1＊04
アルゼンチン	HLA-DRB 1＊04

図 24　世界各国の原田病と HLA-DRB 1＊04 との相関.
我々が日本人の原田病患者で見出した HLA-DRB 1＊04 との強い相関は，中国人やラオス人，メキシコ人，ブラジル人，アルゼンチン人など，人種や民族の違いを超えて世界共通にみられた．

減することができた．

我々はすでに全染色体上に 100 kb ごとに多型性豊富な MS マーカーを約 3 万個設定し[44]（図 23），ベーチェット病の疾患感受性遺伝子スクリーニングを行っている（表 3）．すでに 22 本の常染色体および X,Y 性染色体すべてにおいて，ベーチェット病の第一次スクリーニングが終了しており，3 万個の MS マーカーから約 3 千個の陽性マーカーに絞り込まれている．第二次スクリーニング，第三次スクリーニングも約 10%，10% と絞り込まれていくので，最終的に候補遺伝子領域は 30 ローカス程度に絞り込まれてくると考えている．その後，絞

表 4 原田病患者の HLA-DRB 1 アリル頻度

DRB 1 alleles	patients N＝60	controls N＝60	Relative risk	P-value
DRB 1＊0401	0%	1.7%		
DRB 1＊0403	0	6.7		
DRB 1＊0405	95	26.7	52.7	＜0.00001
DRB 1＊0406	6.7	8.3		
DRB 1＊0407	1.7	1.7		
DRB 1＊0410	8.3	1.7		
DRB 1＊1302	3.3	16.7	0.17	＜0.05
DRB 1＊0803	1.7	15.0	0.13	＜0.05

Shindo Y, Ohno S et al：Br J Ophthalmol 8：223-6, 1994.
HLA-DRB 1＊0405 の頻度は健康な日本人では 26.7%であったのに対し，原田病患者では 95%と著明な有意の高頻度を示した．一方，HLA-DRB 1＊1302，HLA-DRB 1＊0803 は患者群で有意に頻度が低かった．

	57			60										70						86
*0101	D	A	E	Y	W	N	S	Q	K	D	L	L	E	Q	R	R	A	A	V	G
*0401	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	K	–	–	–	–	–
*0402	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	I	–	D	E	–	–	–	–	–
*0403	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	E	–	–
*0404	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
*0405	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
*0406	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	E	–	–
*0407	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	E	–	–
*0408	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
*0409	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	K	–	–	–	–	–
*0410	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
*0411	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	E	–	–
*0412	S	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	I	–	D	–	–	–	L	–	–

Shindo Y, Ohno S et al: Hum Immunol 39:169-76, 1994

図 25 HLA-DRB 1 鎖のアミノ酸シークエンス．
原田病の疾患感受性遺伝子の検索では，HLA-DRB 1 鎖のアミノ酸のうち第 57 番目がセリンであるか非セリンであるかが，原田病へのかかりやすさを規定する最も重要な遺伝因子であり，これがセリンであることが重要であることを明らかにした．

り込まれた領域内で SNP 解析を行うことにより，ベーチェット病の感受性遺伝子を同定し，疾患特異的遺伝変異を特定していきたいと考えている．

これらベーチェット病の外因，内因のより詳細な検索により，本病の発症機序が解明されれば，近い将来新しい診断法や治療法，予防法が開発され，日本だけではなくシルクロード地域に多発する難治のベーチェット病の診療に新たな光を与えることが強く期待される．

2．Vogt-小柳-原田病（原田病）

1）原田病と HLA 遺伝子

ベーチェット病は HLA クラス I 遺伝子(HLA-B)と密接に相関しているが，原田病はよく知られているように HLA クラス II 遺伝子との関連が強い．すなわち HLA-DR 4，厳密には HLA-DRB 1＊0405 が患者の 95％で陽性であった(表 4)[45]．相対リスク比は 53 近くであり，我々は HLA-DRB 1＊0405 陽性者，陰性者の間で，53 倍もの原田病へのかかりやすさの違いがあることを見出した．我々の報告後，中国でも同様の追試確認がされ全く同じ結果が報告された．さらには，ラオス，メキシコ，ブラジル，アルゼンチンでも次々に我々の成績が追試され，同様の相関が確認された(図 26)[46)～48)]．これにより，民族を問わず HLA-DR 4 の陽性者は明らかに原田病に罹患しやすいことが判明した．我々はさらに研究を続け，HLA-DRB 1 鎖の 57 番目のアミノ酸が

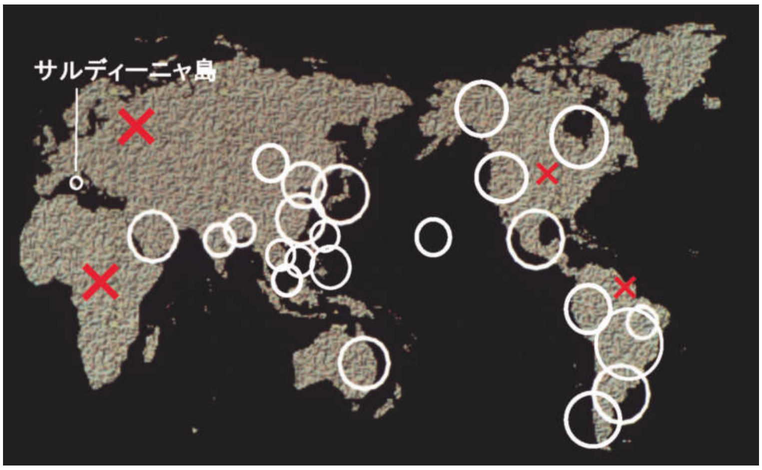


図 26　原田病の世界分布.

原田病の世界疫学的分布を実地調査したところ，本病は主に東南アジア，東アジア，および北米や中南米のアメリカ原住民に多発することが明らかにされた．さらにハワイや北米，中南米では日系人や東南アジア人の移民，その子孫にも原田病がみられたが，スペイン人やポルトガル人の子孫にはみられなかった．一方，西アジア，地中海沿岸ではサウジアラビアやイタリアに原田病患者が多くみられた．これは，紀元前の古代都市国家を建設したフェニキア人に HLA-DR 4 頻度が高く，この子孫がサルディーニア(イタリア)や中近東に居住するためと思われる．

セリンであるか，非セリンであるかが原田病へのかかりやすさを規定する最も重要な遺伝因子であるということも明らかにした(図 25)[49]．また，少なくとも日本人では原田病と交感性眼炎には同じ遺伝素因が存在することも見出した[50]．では，ベーチェット病と比べて，原田病は世界のどの地域に多発するのであろうか．

2）モンゴロイドのグレートジャーニーをたどる旅

我々の長年にわたる世界疫学調査により，原田病の世界分布はベーチェット病とは異なり，特に東南アジアとアメリカ先住民に多いことが判明した．インディオ，ネイティブアメリカン，エスキモー，イヌイットなど，さらにはハワイやカリフォルニア，ブラジルなどの日系 3 世，4 世の人たちもしばしば原田病を発症する[51]．しかし，彼らにはベーチェット病は発症しない．実際，東南アジア，中国，台湾を訪れると多くの原田病患者がみられた．フィリピン，インドでもやはり原田病は稀な疾患ではなかった．次に中南米のメキシコ，ペルー，ブラジル，アルゼンチン，チリを訪ねてみたが，ここにも典型的な原田病患者が多数みられた．しかも同じ場所で生活し，同じ飲料水を飲み，同じ空気を吸っているにもかかわらずスペイン系やポルトガル系移民の子孫は原田病を発症せず，インディオや日系人などのモンゴロイドの人たちだけが原田病に罹患するのである．さらには，オーストラリア原住民のアボリジニにも原田病がみられることが明らかになってきた．一方，イタリアでも時々原田病患者がみられる．イタリアにおける原田病の検索は，数度に及ぶベーチェット病調査の際に同時に行った(図 26)．その結果，イタリアでみられる原田病患者は地中海に浮かぶイタリア領サルディーニア島出身者が多くみられるという．このサルディーニア人はヨーロッパでは唯一 HLA-DRB 1＊04 という遺伝素因を高頻度に有し，しかも紀元前の古代都市国家を建設したフェニキア人の血を引いた人たちである．おそらく紀元前のフェニキア人がサルディーニア島に移住してきた際，彼らが原田病への疾患感受性遺伝子を保有していたのであろう．また，サウジアラビアでも原田病は高頻度にみられた．これはサルディーニアと同様にサウジアラビアでも古代フェニキア人の HLA-DRB 1＊04 の影響が原田病発症に関与していると考えられる．しかし，他のヨーロッパの白人にもアフリカの黒人にも原田病が発症することは

図 27　原田病患者の臀部に出現した皮膚白斑.

日本人の乳児では 99.5％に臀部などに青色の斑紋(蒙古斑)がみられ，やがてこれらは消失する．ところが原田病を発症した成人症例では，消えてしまったはずの蒙古斑のあった臀部に皮膚白斑が生じやすい．

稀である．

人類が出アフリカを果たした後，東に分かれたモンゴロイドは氷河期に当時陸続きであったベーリング海峡(ベーリンジア)を渡って南アメリカの南端にまで達した．他の集団はオーストラリアへも拡散した．これはモンゴロイドのグレートジャーニー(大いなる旅)と呼ばれている．その彼らは原田病，あるいはその疾患感受性遺伝子であるHLA-DR 4を有していた．こう考えると原田病の世界疫学分布は容易に理解できる．

さて，我々日本人を含めたこれらの人種の色素的特徴で真っ先に思い浮かぶのは，乳児期にみられる蒙古斑(モンゴロイドスポット)であり，蒙古斑がみられる人種が原田病を発症しやすいことはまぎれもない事実である．この蒙古斑は皮膚の真皮中にメラノサイトが集中して存在するために，臀部や腰部，肩胛部に青色の斑点がみられるものである．この蒙古斑は日本人の生後1年以

1．約2万年前，東南アジアから中国南部，南西諸島をへて縄文人が日本に到来
2．日本全国にほぼ均一に居住⇒やがてアイヌ系集団，沖縄系集団に二極分化
3．HLA-DRB 1＊0405も中国南部から台湾，沖縄をへて日本に到来

図 28　原日本人の日本への到来と原田病の起源．
原田病は約2万年前，原日本人とともに本邦に到来した可能性が考えられる．

旧石器時代人　縄文人？
（約2万年前）

ヒト：HLA-DRB*0405
陽性者

イネ：熱帯ジャポニカ(焼畑)

イヌ：バングラディッシュ犬，
中国原産犬，台湾犬，
琉球犬，アイヌ犬など

図 29　原田病の日本への渡来．
原田病は旧石器時代人，縄文人が約2万年前に中国南部，南西諸島を経て原日本人とともに本邦に渡来したことが考えられる．原田病への疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB 1＊0405も原日本人とともに入ってきた．また，熱帯ジャポニカのイネや，東南アジア犬も一緒に渡来した．東南アジア犬はその後もアイヌ犬や琉球犬として現代に伝えられている．

図 30　内眼炎と縄文人，弥生人との関係.
原田病は東南アジアにその起源を有し，日本では縄文人と深い関係がみられる．これに対し，ベーチェット病は北東アジアがその起源と考えられ，朝鮮半島を経由して日本に渡来した弥生人とともに渡来した疾患である．

内の乳児では 99.5% に存在するが，やがて消失する．ところが原田病を発症した成人症例では，消えてしまったはずの蒙古斑があった臀部に白斑が生じやすい(図 27)．このような個体レベルでの色素の移動や脱色素の発生機序は，メラノサイト特異的な自己免疫機序に由来する原田病の発症メカニズムと密接な関係があると考えられ，今後さらに詳細な検討が必要である．

3）原田病の日本への伝来：縄文人病

次に原田病がいつ頃，どのようなルートで日本に伝来したのかを考察してみたい．原田病は寒冷適応前の古モンゴロイド人種にも広くみられることから，おそらくはベーチェット病よりも古い時代に東南アジア方面から日本に伝来したのではないかと考えられる．すなわち，ベーチェット病が「北東アジア系モンゴロイド病」であるのに対して，原田病は「東南アジア系モンゴロイド病」と考えることができる．なぜなら，日本人や東南アジアで頻度の高い HLA ハプロタイプである HLA-A 24-B 54-DR 4，あるいは HLA-A 11-B 54-DR 4 は中国南部から台湾，沖縄を経て南九州に伝わったことが，すでに徳永ら[52,53]により人類遺伝学的に証明されている(図 28)からである．この HLA-DR 4 こそ，まさに原田病感受性遺伝子であることはすでに述べた．しかも，この HLA-DR 4 を含む HLA ハプロタイプは，原田病がみられない白人には存在しないことが知られている．

我々の成績と考古学の知見を総合すると，縄文人は約 2 万年前に中国南部から南西諸島を経て日本に到来し，その後長期間日本列島全体に広く居住していた原日本人である．つまり，縄文人は在来系日本人といえる．ところが，紀元前後にいわゆる弥生人が前述のベーチェット病とともに朝鮮半島から継続的に流入し，渡来系日本人集団を形作ったため，縄文人は南北に二極分化を余儀なくさせられた[42]．事実，アイヌの人たちと沖縄の人たちの遺伝形質に一致点は多い．過去にはアイヌの人たちは白人の血を引いているのではないか，といわれた時期もあったが，現時点ではモンゴロイド，しかも東南アジア系であるとされる．事実，我々は北海道大学病院でアイヌの人たちの原田病を何例も経験している．これらを考え合わせると，原田病はおそらく 2 万年前に旧石器時代人，あるいは縄文人として，あるいはいわゆる原日本人として日本に伝来したものと考えられる(図 29)．つまり，ベーチェット病は「弥生人病」と考えられるのに対し，原田病は「縄文人病」と考えられることを提唱したい．

4）犬からみた原田病

縄文人の由来は高温多湿環境に適応した東南アジア人である．遺伝的には HLA-DRD 1＊0405 を有し，熱帯ジャポニカ(陸稲)を携えてきた．犬の遺伝子解析の成績をみると，今では南北に遠く離れた琉球犬とアイヌ犬が

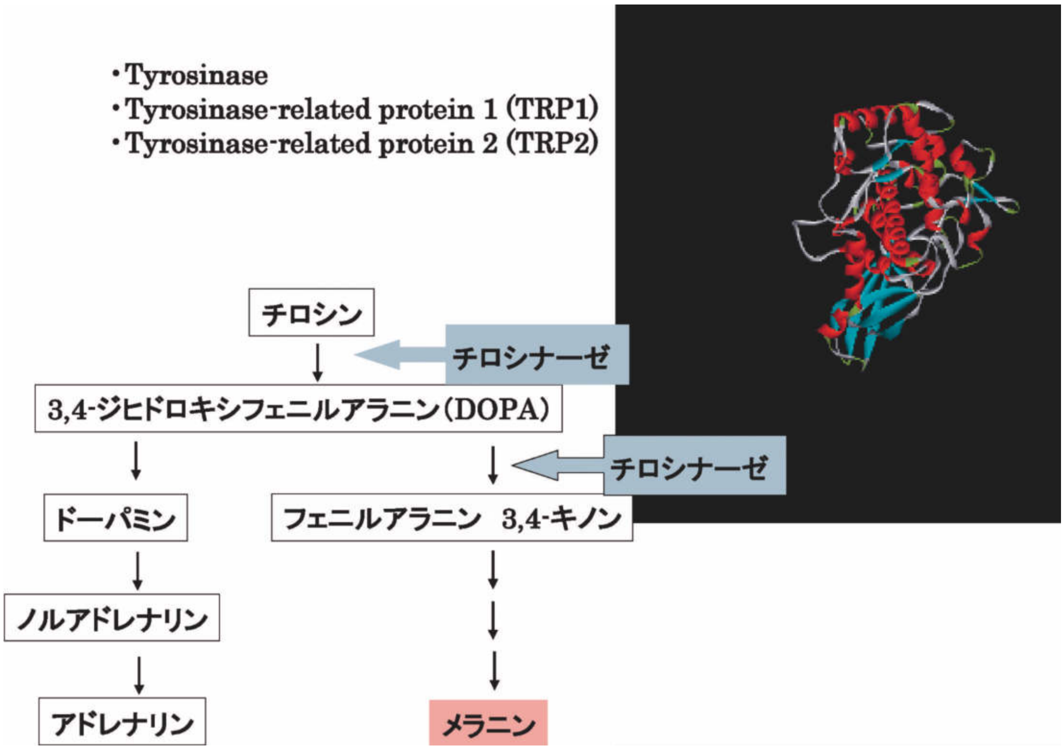
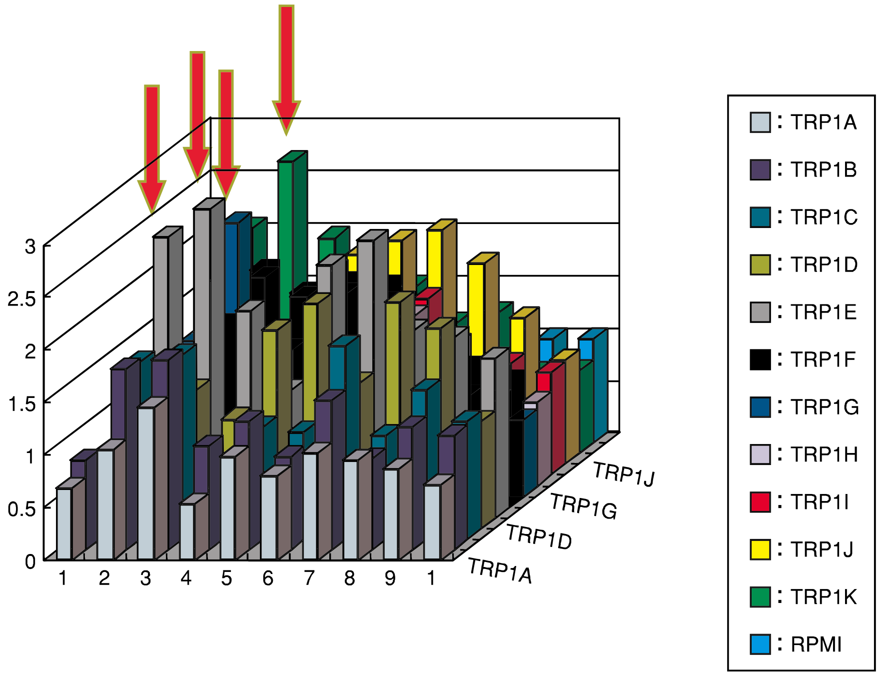


図 31 チロシナーゼファミリー蛋白.
チロシンからメラニン色素が生成される過程には，tyrosinase，tyrosinase-related protein 1(TRP 1)，tyrosinase-related protein 2(TRP 2)などが密接に関与している.



(Yamaki K et al)

図 32 原田病患者末梢血リンパ球の TRP 1 に対する反応性.
原田病患者末梢血リンパ球の培養液中に種々の抗原を添加し，抗原特異的リンパ球増殖反応を調べた．患者リンパ球は TRP 1 抗原に強く反応した．図では stimulation index が 2 以上のものを矢印で示した.

実は最も近縁関係にあるのである．しかも琉球犬，アイヌ犬はなんとバングラデシュ犬，チン，パグ，ペキニーズなどの東南アジア犬と密接に相関している[41]．マウスも東南アジア由来のものは当然縄文マウスである．

また，興味深いことに原田病には自然発症モデルがある．有名な秋田犬である[54]．しかも日本で飼われている秋田犬だけでなく，アメリカで生まれ，アメリカで飼育されている秋田犬もまた原田病を発症するのである．まさに日系2世，3世の人たちがハワイやカリフォルニア，あるいは中南米で生まれ育って原田病を発症するが，ベーチェット病は決して発症しないことと同じである．

犬は最も古い人間の友人であり，人とともに犬も移動してきた．日本犬種の由来もまた，犬の赤血球ヘモグロビンの遺伝子頻度やガングリオシドモノオキシゲナーゼ遺伝子頻度の検索により，先ほどの人間の分布と同様に明らかに2つのグループに分けられる．つまり琉球犬，アイヌ犬は同じ東南アジア由来群に分類されるし，対馬犬，壱岐犬，山陰柴犬などは北東アジア系，西北アジア系由来の日本犬である[41]．後になって朝鮮半島から入ってきた弥生犬によって古い型の琉球犬，アイヌ犬が南北に二極分化された現象は犬も人も全く同じである[42]．こうしてみてくると，原田病は縄文人，そしてベーチェット病は後に渡来した弥生人と深い関連があることは一層明白である(図30)．

5）原田病の発症メカニズムと外因

原田病はメラノサイト，メラニン色素が傷害され，崩壊していくTh1型の自己免疫疾患である．メラニン色素は合成過程においてチロシンからチロシナーゼを介して合成される．したがって，メラニン合成過程の一部分と原田病の発症メカニズムが関係している可能性がある(図31)．Yamakiら[55]によると，HLA-DRB1＊0405陽性の原田病患者由来のリンパ球はtyrosinase-related protein 1(TRP1)に反応するが，HLA-DRB1＊0405を有していても健常人ではこれらには反応しない(図32)．ここには何らかの外因の関与があると考えてもよい．ただし外因に関しては，これまでもEpstein-Barr(EB)ウイルス説やサイトメガロウイルス説など諸説が提唱されているものの，未だ確定には至っていない．ただしベーチェット病とは異なって，原田病は日系移民や海外の秋田犬にも発症することから，原田病の外因はおそらく世界中に普遍的に存在する環境因子ではないかと推察される．

6）伝説からみた原田病―浦島伝説―

浦島太郎の伝説をご存じだろうか．著者は以前から「浦島太郎は原田病であった」という仮説を提唱してきた．この逸話は日本書紀，万葉集，丹後風土記などにも繰り返し詳しく紹介されている．しかし，実は浦嶋子伝(うらのしまこでん)と同様の伝説は原田病の多発地域である中国や東南アジア各地にも多数みつけることができる[56]．浦島太郎は玉手箱を開けて突然白髪の老人になったのではなく，原田病を発症したために急に「白髪」になったのではないかと考えている．また，原田病による急性髄膜炎や聴力低下などが，種々な幻想を引き起こした可能性も考えられる．いずれにせよ，浦島伝説の分布と原田病の分布地域が一致することは大変興味深い事実である．

以上のように，日本人には大変なじみの深い原田病ではあるが，その発症機構の背景には，これまで知られていなかった多くの外的，あるいは内的因子が存在していることが明らかにされた．

世界的に日本人の名前が冠されている原田病の成因を解き明かすことは，我々日本人に課せられた大きな課題である．原田病の免疫病態，延いては交感性眼炎の発症機構を理解するためにも，今後さらに一層の眼科学的，そして学際的研究の発展が強く望まれる．

表5　サルコイドーシス患者血清中の抗Coxiella IF抗体陽性率の比較

	検体数	陽性率(%)
サルコイドーシス	91	48.4 1)
正常対照	347	1.4 1)
獣医師	75	21.3 2)
疾患対照	56	21.4 3)

1)：$p<0.00001$，2)：$p<0.001$，3)：$p<0.005$

日本人の健康成人における*Coxiella burnetii*に対する抗体陽性者はわずか1.4%であった．これに対し，サルコイドーシス患者では48.4%と有意の著明な高頻度を示した．

3．サルコイドーシス

1）サルコイドーシスの外因

最近我が国ではサルコイドーシスが増加傾向にある．サルコイドーシス発症の詳細な理解は，本邦におけるぶどう膜炎，内眼炎診療上最も重要な点の一つとなってきている．サルコイドーシスにおける病因としての外来因子については，いくつかの病原微生物が提唱されてきたが，未だに不明である．*Propionibacterium*(*P*) *acnes*のDNAが高率にサルコイドーシスのリンパ節から検出されているが，本来皮膚表面や腸内にいるはずの嫌気性菌である*P acnes*がサルコイドーシス病巣で異所性増殖するためには，何らかの体内環境の変化が必要であると考えられる．つまり，何らかのストレスまたはトリガーとなるものが*P acnes*の増菌を起こし，サイトカインなどの体内環境が変化することで，肉芽腫形性病変が誘導されるのではないかと考えられる．

ここでは，外因の1例としてCoxiella感染が発症のトリガーとなる可能性について論じてみたい．我々は*Coxiella burnetii*に対する免疫蛍光抗体(IF抗体)を調べてみた[57](表5)．その結果，日本人の健常人では*Cox-*

表 6 サルコイドーシス患者における HLA-DRB 1 抗原頻度の分布

HLA Allele	Controls (N＝110)	Patients (N＝63)	P	Odds Ratio
DRB 1＊0101	16(14.5%)	1(1.6%)	＜0.02	0.1
DRB 1＊1501	13(11.8%)	8(12.7%)		
DRB 1＊1502	27(24.5%)	7(11.1%)		
DRB 1＊0401	2(1.8%)	1(1.6%)		
DRB 1＊0403	11(10.0%)	2(3.2%)		
DRB 1＊0405	35(31.8%)	16(25.4%)		
DRB 1＊0406	7(6.4%)	3(4.7%)		
DRB 1＊0407	2(1.8%)	1(1.6%)		
DRB 1＊0410	3(2.7%)	2(3.2%)		
DRB 1＊1101 — DRB 1＊11(5)	3(2.7%)	9(14.3%)	＜0.02	5.9
DRB 1＊1201 ┐ DRB 1＊12(5)	7(6.4%)	12(19.0%)	＜0.025	3.5
DRB 1＊1202 ┘	3(2.7%)	2(3.2%)		
DRB 1＊1302 — DRB 1＊13	18(16.4%)	6(9.5%)		
DRB 1＊1401 ┐	6(5.5%)	10(15.9%)	＜0.05	3.4
DRB 1＊1403 │ DRB 1＊14(6)	1(0.9%)	4(6.3%)		
DRB 1＊1405 │	2(1.8%)	1(1.6%)		
DRB 1＊1406 ┘	3(2.7%)	1(1.6%)		
DRB 1＊0802 ┐ DRB 1＊08	3(2.7%)	8(12.7%)	＜0.025	5.2
DRB 1＊0803 ┘	9(8.2%)	11(17.5%)		
DRB 1＊0901	32(29.1%)	18(28.6%)		
DRB 1＊1001	1(0.9%)	1(1.6%)		
DRB 1＊11	3(2.7%)	9(14.3%)	＜0.02	5.9
DRB 1＊12	10(9.1%)	14(22.2%)	＜0.05	2.9
DRB 1＊14	12(10.9%)	16(25.4%)	＜0.025	2.8
DRB 1＊08	12(10.9%)	19(30.2%)	＜0.01	3.5

Ishihara M, Ohno S, et al；Tissue Antigens 43；238-241, 1994

サルコイドーシス患者では，HLA-DR 52 関連抗原である HLA-DR 5(HLA-DRB 1＊1101，HLA-DRB 1＊1201，HLA-DR 6(HLA-DRB 1＊1401)，HLA-DR 8(HLA-DRB 1＊0802)の頻度が健康正常人に比べて有意に増加していた．

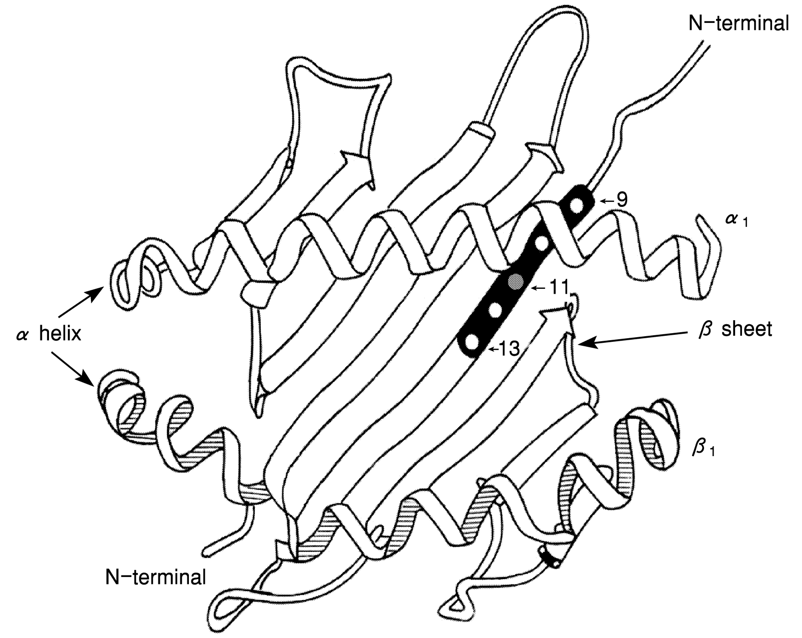


図 33 HLA-DRB 1 鎖における 11 番目のアミノ酸であるセリンの三次元構造．

我々は HLA-DRB 1 鎖の 11 番目のアミノ酸であるセリンが，サルコイドーシスに対する疾患感受性を規定していることを見出した．この部位は HLA 抗原の 3 次元構造の β シートの底にあり，抗原分子と直接結合する部位である．

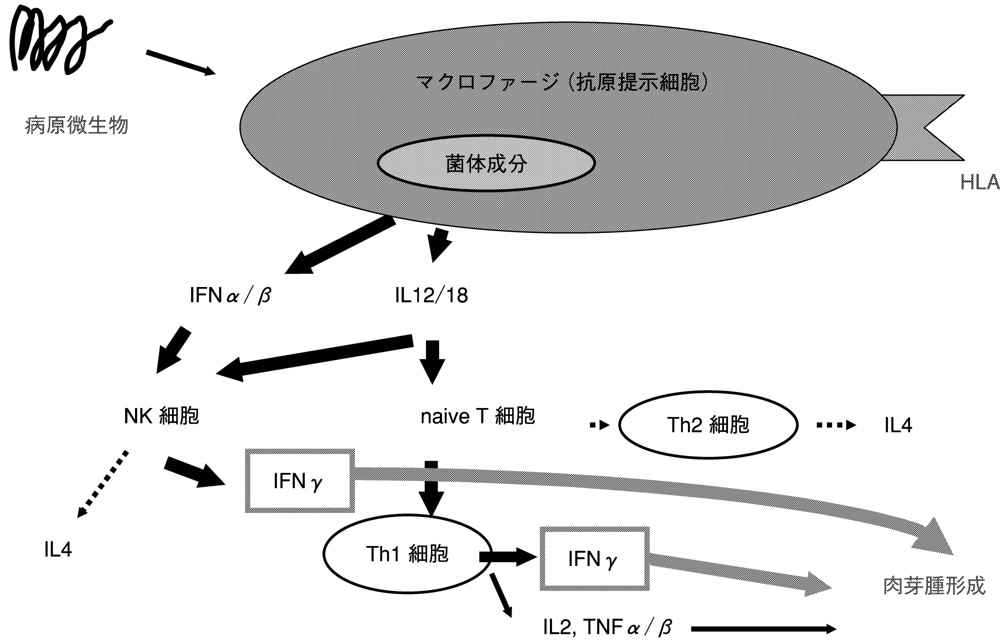


図 34　サルコイドーシス発症の仮説．
サルコイドーシスの発症には何らかの病原微生物が外因として関与し，その後その菌体成分が免疫源として作用する可能性がある．これらはある特定の疾患感受性遺伝子を有する個体でさらに複雑な免疫応答を介し，やがて炎症反応をくり返して肉芽腫形成に至ることが考えられる（原図：石原麻美）．

iella burnetii に対する抗体陽性者はわずか 1.4% であった．一方，獣医師は感染動物を扱う機会が多いためか，やや抗体陽性率が高かった．また，疾患対照には一部 Q 熱患者が含まれるためか，やはり多少の高頻度を示した．これに対し，サルコイドーシス患者では 48.4 % と有意の高頻度を示し，対照よりはるかに抗体陽性者が多くみられた．しかも，サルコイドーシス患者の抗体価は健常人や対照に比べ高値であった．

Q 熱の原因である *Coxiella burnetii* はリケッチアの一種であり，人獣共通感染症における病因の一つである．Coxiella は動物には無症状であるが，ヒトには経口感染のみならず乾燥した糞便などが空中に舞って経気道感染を惹き起こす．我々は今後さらにサルコイドーシスにおける Coxiella の果たす役割，さらには Borrelia などを含む他のトリガーとなり得る感染微生物[58)59)]についても詳細に検討する予定である．

2）サルコイドーシスの内因

サルコイドーシスの内因検索の一つとして HLA 相関を調べると，HLA-DR 52 関連抗原である HLA-DR 5（HLA-DRB 1＊1101，HLA-DRB 1＊1201，HLA-DR 6（HLA-DRB 1＊1401），HLA-DR 8（HLA-DRB 1＊0802）頻度が正常対照群に比べて有意に増加していた．したがって，サルコイドーシスもまた，誰でも偶然にかかる病気ではないことが明らかにされた（表 6）[60)]．これらの内因の関与をさらに詳細に検討したところ，我々は HLA-DRB 1 鎖の 11 番目のセリンがサルコイドーシスに対する疾患感受性を規定していることを発見した．この部位は HLA 抗原の三次元構造の β シートの底にあり，抗原分子と直接結合する部位である（図 33）．これらを考え合わせると，HLA-DRB 1 鎖の 11 番目がセリンである HLA-DR 5，HLA-DR 6，HLA-DR 8 を有する場合は，未だに不明ではあるがサルコイドーシスを惹き起こす原因抗原分子との強い親和性によって，T 細胞反応が惹起されて肉芽腫を形成し，サルコイドーシス発症に至るのではないだろうか．一方，HLA-DR 1（HLA-DRB 1＊0101）はサルコイドーシスでは正常対照に比べ有意に減少しており，疾患抵抗因子と考えられる．HLA-DRB 1＊0101 の 11 番目はロイシンであるが，この 11 番目のアミノ酸がセリンではない人たちではサルコイドーシスの原因抗原分子が HLA 分子上には提示されず，同じ外因が作用してもサルコイドーシスは発症しないことが考えられる．したがって，サルコイドーシス発症の内因としては HLA-DRB 1 鎖の 11 番目がセリンであるか非セリンであるかが，サルコイドーシス発症の鍵を握っていると考えられる．

また，サルコイドーシスでは Th 1 サイトカインが肉芽腫形成に重要な役割を果たしているが，腫瘍壊死因子（TNFA）遺伝子やインターロイキン（IL）-12 遺伝子が発症に関与している可能性も示唆され[61)]，内因である遺伝要因についても複数の要因がありそうである．

このように，サルコイドーシスの発症に微生物感染や HLA-DRB 1 鎖の 11 番目のセリン，Th 1 サイトカイン遺伝子が，実際どのように関係しているのかは不明である．ましてや，眼症状を合併する症例と眼症状を示さな

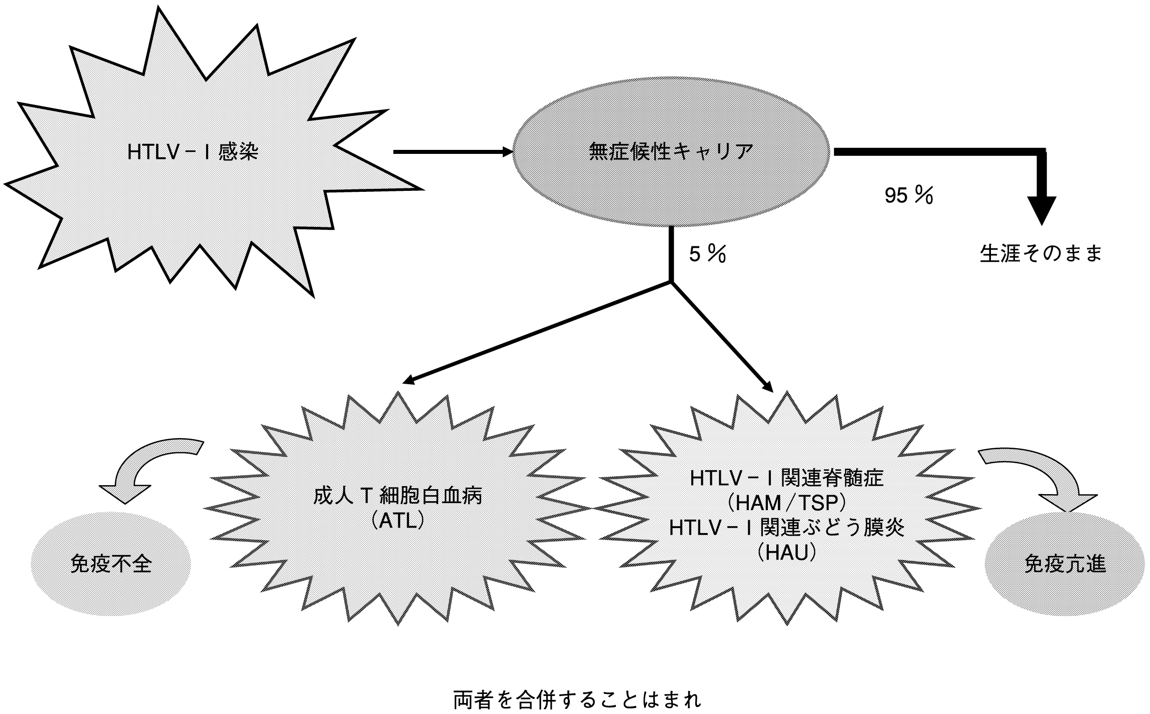


図 35 成人 T 細胞白血病ウイルス感染と各種疾患の発症.
成人 T 細胞白血病ウイルス（HTLV－I）の感染が起こっても，95％のものは無症候性キャリアであり，生涯健康で過ごすが，5％のものは成人 T 細胞白血病や HTLV－I 関連脊髄症，HTLV－I 関連ぶどう膜炎などを発症する.

低認識グループ(認識部位個数)		高認識グループ	
HLA-A＊01	(0)	HLA-B＊51	(12)
HLA-A＊26	(0)	HLA-B＊07	(10)
HLA-B＊4002	(0)	HLA-B＊35	(9)
HLA-B＊4006	(0)	HLA-B＊6701	(8)
HLA-B＊4801	(1)	HLA-B＊52	(7)
↓		HLA-A＊02	(6)
成人 T 細胞白血病		HLA-B＊15	(6)
		HLA-A＊24	(5)
		↓	
		慢性進行性痙性脊髄麻痺 HTLV－I 関連ぶどう膜炎	

図 36 成人 T 細胞白血病ウイルス感染と各種疾患の発症における HLA の相関.
成人 T 細胞白血病ウイルス（HTLV－I）感染症では，同一のウイルス感染が起こっても，各個体の HLA 遺伝子の違いによって，発症する疾患が大きく異なることが知られている．つまり，成人 T 細胞白血病ウイルス（HTLV－I）感染症は，発症の契機となる外因は同一でも，個体側の内因の違いによって発症する疾患が左右される 1 例である.

南九州日本人	ATL：HAM/TSP＝約 10：1
カリブ海黒人	ATL：HAM/TSP＝約 1：1
南米チリ	ATL：HAM/TSP＝約 1：10

↓
HLA 遺伝子の多型と抗原認識の
民族差による

図 37 成人 T 細胞白血病ウイルス感染と各種疾患の発症における人種差.
HLA 遺伝子の分布の違いにより，同じ成人 T 細胞白血病ウイルス感染が起こっても日本では成人 T 細胞白血病が，そしてチリでは慢性進行性痙性脊髄麻痺やぶどう膜炎が多く発症する.

い症例の発症機構の違いなどを解明する手がかりも見当たらない現在，本病の外因と内因との相互作用については今後さらなる検討が必要である（図 34）.

4．ヒト T 細胞白血病ウイルス関連ぶどう膜炎

多くの眼疾患のうち，外因が明らかな病気もある．例えば，HTLV-1 関連ぶどう膜炎（HAU）は，その名の通りヒト HTLV-1 という RNA ウイルスによって惹き起こされる．大多数の人たちは，たとえこのウイルスに感染しても生涯健康に過ごすことができるのに対し，ごく一部の人たちは T 細胞白血病あるいはぶどう膜炎や炎症性疾患に罹患する（図 35）．ただし，白血病とぶどう膜炎の両者を同時に合併することはなく，どちらか一方を発症する．外因が同じでありながらなぜ発症する疾患が異なるのであろうか．これにもやはり内因が関係するのであろうか．そこで，本病患者の HLA-A，B アリルごとの HTLV-1 Tax の認識個数が検討された（図 36）．その結果，認識個数が少ない人は成人 T 細胞白血病（ATL）を起こしやすく，認識個数が多い HLA を持つ人は慢性進行性痙性脊髄麻痺（HAM）や HAU を起こす

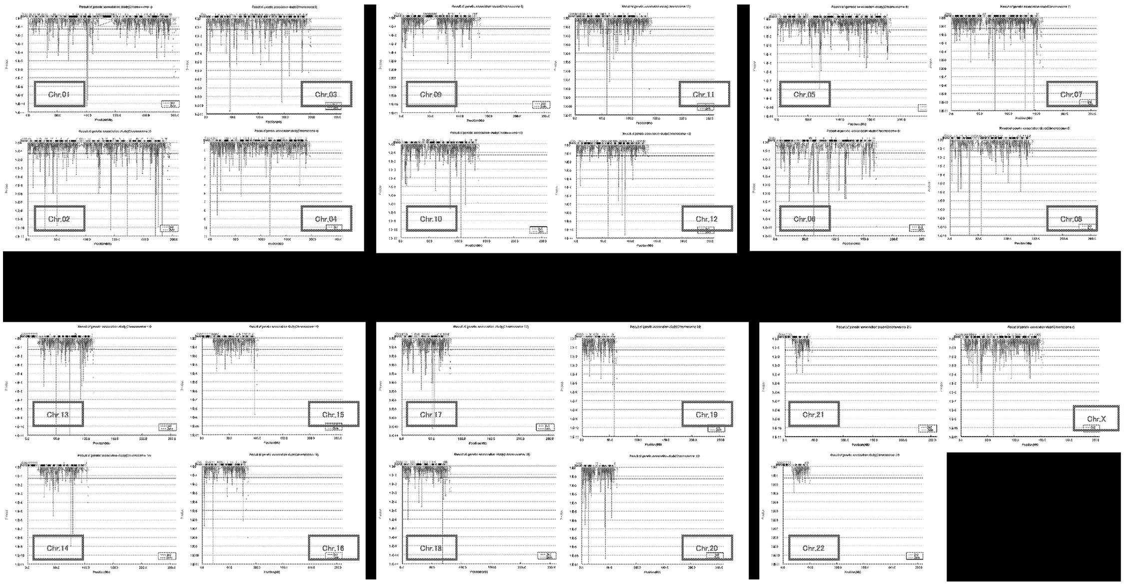


図38　高血圧患者における疾患感受性候補遺伝子のゲノムワイド第一次スクリーニング．
高血圧患者のDNA検体を常染色体1番から22番，そしてX染色体を含む全ゲノムで一次スクリーニングした．その結果，高血圧発症の疾患感受性候補遺伝子を8.7%のマイクロサテライトマーカーにまで絞り込んでいる．

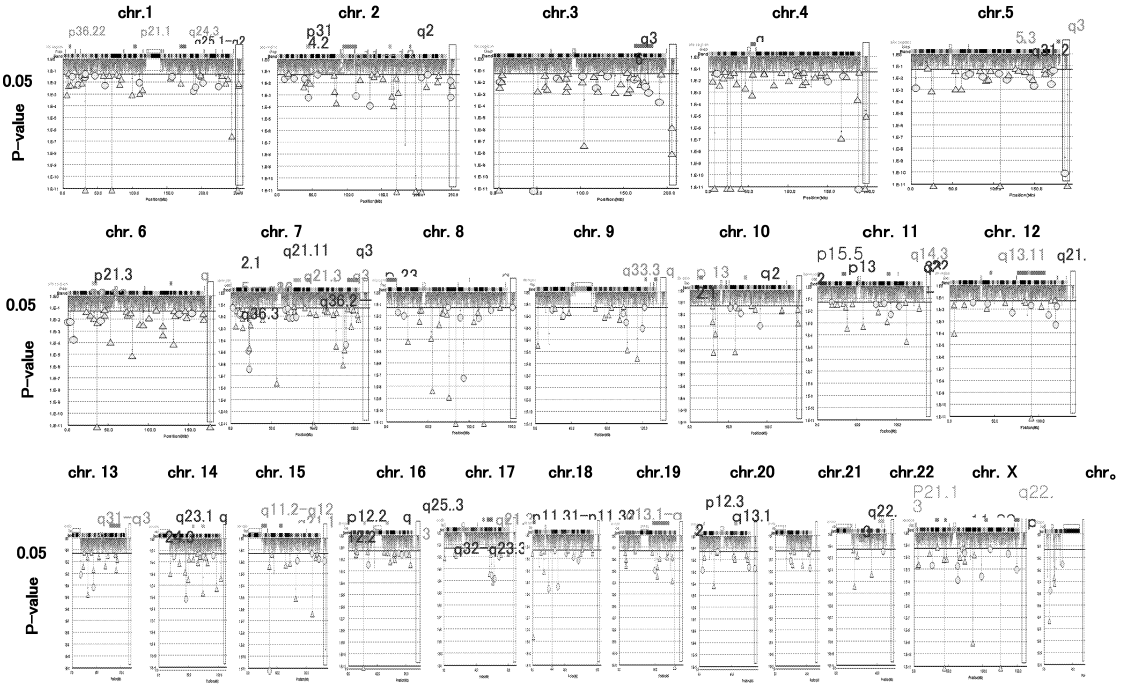


図39　強度近視患者における疾患感受性候補遺伝子のゲノムワイド第一次，第二次スクリーニング．
強度近視患者ですべてのゲノムを対象に疾患感受性候補遺伝子をスクリーニングしている．すでに第一次，および第二次スクリーニングが終了し，これまでに設定した約19,000個の候補マイクロサテライトマーカーのうち約1.8%のところにまで絞り込まれてきている．

ことが報告された[62]．したがって，たとえ発症原因が同一であっても白血病を起こすのか，あるいは慢性進行性痙性脊髄麻痺やぶどう膜炎を起こすのかは，内因である親から遺伝された体質，遺伝素因に依存しているといえる．つまり，HTLV-1感染症は，発症の契機となる外因は同一でも，個体側の内因の違いによって発症する疾患が大きく左右される1例である．

目を世界に転じてみた時，各民族のHLAの分布の違

いによって疾患の発症頻度は異なるであろうか．日本ではATLとHAMの比率は10対1と，白血病の発症が圧倒的に多い．ところが，この頻度はカリブ海では1対1になり，南米チリでは逆に白血病が非常に少なく，ATLとHAMの比率は1対10である(図37)．

このように，原因は同一のHTLV-1というRNAウイルス感染であっても，民族ごとにこのウイルスに関連した疾患の出現頻度が大きく異なるのは，まさに内因の違いによるのである．

5．高血圧，強度近視

現在，我々が外因，内因に関する検索を進めている対象疾患は，これまで述べてきた免疫・炎症関連疾患だけではなく，高血圧や強度近視などの非炎症性疾患にまで及んでいる．これらの疾患は免疫反応の関与は少ないであろうが，やはり環境要因(外因)と遺伝要因(内因)が相互に影響して発症している可能性がある．

実際，我々は高血圧患者のDNA検体を常染色体1〜22番，そしてX染色体を含む全ゲノムで第一次スクリーニングを行った(図38)．そして，現在までのところ高血圧発症の疾患感受性候補遺伝子を8.7%のマイクロサテライトマーカーにまで絞り込んでいる．同様に強度近視では平均−11Dの強度近視症例300例のDNAサンプルを用い，やはり常染色体1〜22番，そしてX染色体までの全ゲノムで疾患関連遺伝子を検索中である(図39)．従来から常染色体の第7番，第12番目には近視遺伝子の存在が想定されているが，我々はそれらも含めて現在解析中である．その結果，これまでに設定した約19,000個の候補マイクロサテライトマーカーのうち，約1.8%のところにまで絞り込まれてきている．今後さらに，これらの候補マーカーを詳細に絞り込むことによって，近い将来，強度近視に関する遺伝的発症要因が明らかにされることが強く期待される．

IV 外因と内因の相互関係

従来，遺伝的な発症素因の存在が知られていなかった多くの眼疾患で，多彩な疾患感受性遺伝子の存在が解明されつつある．これらの疾患では単にその感受性遺伝子のみでは疾患発症には至らず，そこに何らかの外因が作用すると両者の相互作用で初めて発症することが多い．その外因としては，何といってもやはり感染症が最も重要視される．つまり，ある個体が眼疾患へのかかりやすさを規定する疾患感受性遺伝子を有していても，多くの場合は発症の契機となる外因の存在がなければ生涯健康で過ごすことができる．逆に疾患感受性遺伝子をもたない個体は，たとえ眼疾患を生じ得る感染症などの外因に暴露されても一過性の軽い症状のみで終わり，やはり眼疾患の発症には至らないのである．

また，緑内障のようにおそらく多因子疾患と考えられる病気では，多様化した社会や環境から受ける様々なストレスや外因に対し，影響を受けやすい疾患感受性遺伝子が多数存在し，それらの多くを重複して保有することによって，疾患発症リスクが高められていることが考えられる．

哺乳類	1
DNAウイルス	100〜1万倍
RNAウイルス	100万〜1000万倍

（単位 site/year 哺乳類の速度を1とした場合）

⬇

人類の遺伝子変化は
環境変化には追いつかない！

図40 内因の変化としての遺伝子置換速度．
哺乳類の遺伝子置換速度を1とするとDNAウイルスのそれは1万倍にも達し，RNAウイルスは1千万倍にも達する．我々人類は度重なる環境変化に対し，ウイルスのような迅速な内因変化，遺伝子置換は到底不可能である．

V おわりに

感染症の研究，すなわち外因の検索はすでに過去200年近くにわたって精力的に行われてきた．一方，疾患感受性遺伝子の同定など，近代の分子遺伝学的検索の歴史はまだほんの50年弱にすぎない．内因検索の成果は将来新しい医薬，ゲノム創薬につながる可能性があり，今後も集中的に検索をすすめていくことが必要である．

我々哺乳類の遺伝子置換速度を1とすると，DNAウイルスのそれは1万倍にも達し，インフルエンザウイルスなどのRNAウイルスは1千万倍にも達する(図40)．これらのウイルスを含む病原微生物は厳しい生存競争の中で何とか生き残るため，非常に高頻度に突然変異を繰り返している．しかし，我々人類は度重なる環境変化に対しても，ウイルスのような迅速な内因変化，遺伝子置換は全く不可能である．

我々は眼科医であると同時に一地球人として，地球環境の悪化，疾患発症原因の増加を防ぐことの重要性も考えていく必要がある．このためには，時には忙しい診療の合間に日本人の由来，日本の文化，歴史，歩んできた道，そして日本人に多発する眼疾患の成因を静かに考えてみることも有意義なことである．

最後に，眼疾患の外因あるいは内因に関する迅速かつ正確な分子診断の開発は，新しいナノテクノロジー手法の応用によってすでにその端緒が開かれている．これらの新技術が多くの難治性眼疾患の治療や発症予防に応用され，その成果が近い将来，世界の失明予防の一助につながることを期待して，本研究のまとめとしたい．

本稿の研究内容は過去35年間にわたり，北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野，およびその共同研究グループで行われた研究成果であり

ます．中でも北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野の小野江和則教授，岩渕和也助教授，横浜市立大学大学院視覚器病態学講座の水木信久教授，東海大学医学部基礎医学系分子生命科学の猪子英俊教授，信州大学医学部法医学講座の太田正穂講師，そして同上研究機関の多くの方々に長年ご指導，ご助力をいただきました．心から深く感謝申し上げます．

また，本稿をまとめるに当たり多大なご助力を賜りました北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座視覚器病学分野の北市伸義先生，有賀俊英先生，竹本裕子先生，吉田和彦講師，南場研一医学部講師，横浜市立大学大学院視覚器病態学講座の石原麻美講師，新藤裕実子講師，中村聡講師，青木功喜客員教授，福岡大学医学部眼科の内尾英一教授，北海道医療大学歯学部口腔衛生学の磯貝恵美子講師，三菱化学 BCL の石古博昭先生にも，厚く御礼を申し上げます．

また，長年にわたりご指導を賜りました故杉浦清治先生(北海道大学)，松田英彦名誉教授(北海道大学)，故小野江為則先生(札幌医科大学)，故板倉克明先生(北海道大学)，故相沢幹先生(北海道大学)，中山睿一教授(岡山大学)，故 Michael J Hogan 先生(カリフォルニア大学)，故 Samuel J Kimura 先生(カリフォルニア大学)，G Richard O'Connor 名誉教授(カリフォルニア大学)に深く感謝申し上げます．

なお，本研究の遂行には文部科学省科学研究費，厚生労働省厚生労働科学研究費，厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究費，International Society for Behçet's Disease, International Ocular Inflammation Society, 横浜市立大学眼科同門会，神奈川県眼科医会，北海道大学眼科同門会，北海道眼科医会の長期間にわたるご支援を賜りましたことを，深謝申し上げます．

文　献

1) **大野重昭**：宿題報告(II)．眼科における免疫の諸問題．眼疾患と免疫遺伝素因について．日眼会誌 83：1875—1908, 1979.
2) **Ohno S**：The association of the HLA system with ocular diseases. Jpn J Ophthalmol 23：355—373, 1979.
3) **大野重昭**：宿題報告．免疫と眼．眼疾患の免疫遺伝学的研究．日眼会誌 96：1558—1579, 1992.
4) **Jenner E**：An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, A Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox. Sampson Low, London, 1798.
5) **Fleming A**：On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of H. influenzae. Br Exp Pathol 10：226—236, 1929.
6) **三井幸彦，杉浦清治，大石省三**：(宿題報告)流行性角結膜炎(EKC)を中心としたウイルス性眼疾患．日眼会誌 63：3355—3423, 1959.
7) **内尾英一**：ウイルス性結膜炎のガイドライン　第1章　疫学．日眼会誌 107：2—7, 2003.
8) **感染症情報センター**：病原微生物検出情報，2004.
9) **De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, Slaterus KW, Wertheim-Van Dillen P, Van Doornum GJ,** et al：Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad 50 and Ad 51 of species B 1 and D, respectively. J Clin Microbiol 37：3940—3945, 1999.
10) **Schnurr D, Dondero ME**：Two new candidate adenovirus serotypes. Intervirology 36：79—83, 1993.
11) **青木功喜**：感染性角結膜炎　眼科学大系 2 A　結膜・角膜・涙：81—100，中山書店，東京，1993.
12) **Hilleman MR, Werner JH**：Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. Proc Soc Exp Biol Med 85：183—188, 1954.
13) **Levandowski RA, Rubenis M**：Nosocomial conjunctivitis caused by adenovirus type 4. J Infect Dis 143：28—31, 1981.
14) **Muzzi A, Rocchi G, Lumbroso B, Tosato G, Barbieri F**：Acute haemorrhagic conjunctivitis during an epidemic outbreak of adenovirus-type-4 injection. Lancet 2：822—823, 1975.
15) **Faden H, Gallagher M, Ogra P, McLaughlin S**：Nosocomial outbreak of pharyngoconjunctival fever due to adenovirus type 4. New York, Morb Mort Week Rep 27：49, 1978.
16) **Aoki K, Kato M, Ohtsuka H, Ishii K, Nakazono N, Sawada H**：Clinical and aetiological study of adenoviral conjunctivitis, with special reference to adenovirus types 4 and 19 infections. Br J Ophthalmol 66：776—780, 1982.
17) **Ariga T, Shimada Y, Ohgami K, Tagawa Y, Ishiko H, Aoki K,** et al：New genome type of adenovirus serotype 4 caused nosocomial infections associated with epidemic conjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol 42：3644—3648, 2004.
18) **Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Itoh N, Isobe K, Uchio E,** et al：Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 34：2113—2116, 1996.
19) **Takeuchi S, Itoh N, Uchio E, Aoki K, Ohno S**：Serotyping of adenoviruses on conjunctival scrapings by PCR and sequence analysis. J Clin Microbiol 37：1839—1845, 1999.
20) **Shimada Y, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Ishiko H**：Molecular diagnosis of human adenoviruses D and E by a phylogeny-based classification method using a partial hexon sequence. J Clin Microbiol 42：1577—1584, 2004.
21) **Ishiko H, Shimada Y, Aoki K, Ariga T, Tagawa**

Y, Ohno S：A new genome type of adenovirus serotype 8 causing nosocomial infections of epidemic keratoconjunctivitis in Japan. ARVO. Fort Lauderdale 43 pp E-Abstract 4334, 2002.

22) **Ariga T, Shimada Y, Shiratori K, Ohgami K, Yamazaki S, Tagawa Y,** et al：Five new genome types of adenovirus type 37 caused epidemic keratoconjunctivitis in Sapporo, Japan, for over 10 years. J Clin Microbiol 43：726—732, 2005.

23) **Ishii K, Nakazono N, Fujinaga K, Fujii S, Kato M, Ohtsuka H,** et al：Comparative studies on aetiology and epidemiology of viral conjunctivitis in three countries of East Asia—Japan, Taiwan and South Korea. Int J Epidemiol 16：98—103, 1987.

24) **Darwin C**：The Origin of Species. London, UK, 1859.

25) **Mendel G**：Versuche über Pflanzen-Hybriden. Vorgelegt in den Sitzungen vom 8, 1865.

26) **Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M**：HL-A 5 and Behçet's disease. Lancet 2：1383—1384, 1973.

27) **Ohno S, Nakayama E, Sugiura S, Itakura K, Aoki K, Aizawa M**：Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. Am J Ophthalmol 80：636—641, 1975.

28) **Ohno S, Sugiura S, Itakura K, Aizawa M**：Further studies on HLA antigens in Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol 22：62—67, 1978.

29) **Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K**：HLA-Bw 51 and Behçet's disease. JAMA 240：529, 1978.

30) **Mizuki N, Ota M, Yabuki K, Katsuyama Y, Ando H, Palimeris GD,** et al：Localization of the pathogenic gene of Behçet' disease by microsatellite analysis of three different populations. Invest Ophthalmol Vis Sci 41：3702—3708, 2000.

31) **Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T,** et al：HLA-B＊51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B＊5101 with Japanese patients with Behçet's disease. Tissue Antigens 58：181—184, 2001.

32) **Park SH, Park KS, Seo YI, Min DJ, Kim WU, Kim TG,** et al：Association of MICA polymorphism with HLA-B 51 and disease severity in Korean patients with Behçet's disease. J Korean Med Sci 17：366—370, 2002.

33) **Chung YM, Tsai ST, Liao F, Liu JH**：A genetic study of Behçet's disease in Taiwan Chinese. Tissue Antigens 30：68—72, 1987.

34) **Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T**：Association of the MIC-A gene and HLA-B 51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. Ann Rheum Dis 61：157—160, 2002.

35) **Kotter I, Vonthein R, Gunaydin I, Mukker C, Kanz L, Zierhut M,** et al：Behçet's disease in patients of German and Turkish origin—a comparative study. Adv Exp Med Biol 528：53—58, 2003.

36) **Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E,** et al：HLA-B＊5101 in Greek patients with Behçet's disease. Hum Immunol 59：250—255, 1998.

37) **Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S,** et al：Significant associations of HLA-B＊5101 and B＊5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. Tissue Antigens 54：565—571, 1999.

38) **Ben Ahmed M, Houman H, Abdelhak S, Ben Ghorbel I, Miled M, Dellagi K,** et al：MICA transmembrane region polymorphism and HLA B 51 in Tunisian Behçet's disease patients. Adv Exp Med Biol 528：225—228, 2003.

39) **江上波夫**：騎馬民族説は実証された！．大塚初重(編)：巨大古墳を作る．作品社，東京，17—36，2003.

40) **佐藤洋一郎**：DNA からみたイネの道．埴原和郎(編)：日本人はどこから来たか．作品社，東京，155—173，2003.

41) **田名部雄一**：南で生まれた北海道犬．埴原和郎(編)：日本人はどこから来たか．作品社，東京，122—135，2003.

42) **埴原和郎**：はじめに．日本人の誕生．埴原和郎(編)：日本人はどこから来たか．作品社，東京，1—12，2003.

43) **Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoé K,** et al：Human genome and disease：Immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci 60：1903—1922, 2003.

44) **岡本浩一，猪子英俊**：関節リウマチをめぐる基礎的研究 マイクロサテライトによる関節リウマチのゲノムワイド相関解析．現代医療 36：657—663，2004.

45) **Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S**：HLA-DRB 1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB 1＊0405 and DRB 1＊0410. Br J Ophthalmol 78：223—226, 1994.

46) **Alaez C, del Pilar Mora M, Arellanes L, Cano S, Perez-Luque E, Vazquez MN,** et al：Strong association of HLA class II sequences in Mexicans with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Hum Immunol 60：875—882, 1999.

47) **Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sibinelli M, Neufeld R,** et al：HLA-DRB 1＊0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Hum Immunol 59：183—188, 1998.

48) **Shindo Y, Inoko H, Nakamura S, Onoé K, Inoue T, Ohno S**：Clinical and immunogenetic investigation of a Laotian patient with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Ophthalmologica 210：112

—114, 1996.
49) **Shindo Y, Ohno S, Yamamoto T, Nakamura S, Inoko H**：Complete association of the HLA-DRB 1＊04 and-DQB 1＊04 alleles with Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Hum Immunol 39：169—176, 1994.
50) **Ohno S, Ichibayashi Y, Ichiishi A, Oguma Y, Kotake S, Matsuda H**：Sympathetic ophthalmia and HLA. In：Aizawa M(Ed)：HLA in Asia-Oceania. Hokkaido University Press, Sapporo, 740—742, 1986.
51) **Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR**：Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Am J Ophthalmol 83：735—740, 1977.
52) **Tokunaga K, Ishikawa Y, Ogawa A, Wang H, Mitsunaga S, Moriyama S,** et al：Sequence-based association analysis of HLA class I and II alleles in Japanese supports conservation of common haplotypes. Immunogenet 46：199—205, 1997.
53) **徳永勝志**：モンゴロイドの地球(3)日本人のなりたち，第四章遺伝子からみた日本人．東京大学出版会，東京，193—210，1995.
54) **Yamaki K, Takiyama N, Itoh N, Mizuki N, Maehara S, Wakaiki S,** et al：Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs. Exp Eye Res 80：273—280, 2005.
55) **Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sakuragi S**：Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Immunol 165：7323—7329, 2000.
56) **重松明久**：浦島子伝．続日本古典集．現代思潮社東京，1981.
57) **Ishihara M, Ohno S, Komiya T, Ishida T, Hirai K**：Sarcoidosis and Q fever. In：Dodds EM, et al (Eds)：Uveitis in the Third Millennium. Elesvier Science B. V., 45-47, 2000.
58) **Ishihara M, Ishida T, Isogai E, Oritsu M, Kimura K, Isogai H,** et al：Detection of antibodies to Borrelia species among patients with confirmed sarcoidosis in a region where Lyme disease is nonendemic. Grafes Arch Clin Exp Ophthalmol 234：770—773, 1996.
59) **Ishihara M, Ohno S, Ono H, Isogai E, Kimura K, Iogai H,** et al：Seroprevalence of anti-Borrelia antibodies among patients with confirmed sarcoidosis in a region of Japan where Lyme Borreliosis is endemic. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 236：280—284, 1998.
60) **Ishihara M, Ohno S, Ishida T, Ando H, Naruse T, Nose Y,** et al：Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. Tissue Antigens 43：238—241, 1994.
61) **Ishihara M, Ohno S**：Genetic influences on sarcoidosis. Eye 11：155—161, 1997.
62) **Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y,** et al：HLA-A＊26, HLA-B＊4002, HLA-B＊4006, and HLA-B＊4801 alleles predispose to adult T cell leukemia：The limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD 8(＋) cytotoxic T lymphocytes. AIDS Res Hum Retroviruses 17：1047—1061, 2001.

Comment：増田寛次郎

大野重昭教授の第109回日本眼科学会特別講演「眼疾患発症の外因と内因」が国立京都国際会館で行われた．

大野教授は，眼疾患発症には，内因，すなはち，遺伝因子と外因，例えば，感染などの両方が関係し合っていることを述べてこられた．今回の発表は，これまでの長年にわたる大野教授の集大成的な講演であった．

外因の代表的なものとして感染症があげられ，流行性角結膜炎がとりあげられた．この疾患の原因は，アデノウイルスであるが，流行は国によってウイルスの型が異なっており，ウイルス自体も環境に適応するように次々と変異を繰り返している．このことはすべてのウイルスにいえることで，これに対応するには国際的な情報ネットワークが大切で，現在適切な治療方法はないが将来のために今，どのようなウイルスの型が流行しているのかを知る必要があるとのことであった．

内因が強く関係する疾患として，内因性のぶどう膜炎があり，中でもベーチェット病に関する報告は圧巻であった．大野教授が世界で始めて，本病を発症しやすい素因としてヒト白血球抗原(HLA)-B5抗原陽性であることを示された．この発表を私が最初に聞いたのは，ベーチェット病班会議の時であった．当時血液学の大家がこの結論に強い反対の意見を述べた時，「それでもこのことは事実です」ときっぱりと主張されていた大野先生の若武者ぶりが今でも眼に浮かんでくる．その後，このことは事実として世界各国から追試発表が次々と行われていることは周知の如くである．HLA-B51の世界地図上の分布とベーチェット病の分布とがきれいに一致すること，本病をシルクロード病と名づけたのも大野教授である．さらに遺伝子の塩基配列分析から，ベーチェット病患者ではHLA-B鎖の63番目のアスパラギンと67番目のフェニルアラニンが共通していることを確かめている．現在全染色体の塩基配列が明らかとなり，大野教授をはじめとするグループがベーチェット病発症の原因遺伝子の同定にますます精緻な検査方法を駆使して迫っており，原因遺伝子の同定も間もなくという感じがしている．

しかし，ぶどう膜炎疾患がすべて内因によって発症するわけではないことは明らかであり，責任遺伝子の同定とともに外因の同定も疾患発症には欠かせないものであり，両面からのこれからの研究成果が待たれる．