

サルコイドーシスにおける疾患感受性因子の検討

石原 麻美¹⁾, 大野 重昭¹⁾, 石田 敬子²⁾, 鍵谷 雅彦¹⁾, 安藤 等³⁾, 猪子 英俊³⁾¹⁾横浜市立大学医学部眼科学教室, ²⁾日赤医療センター眼科, ³⁾東海大学医学部分子生命科学教室

要 約

サルコイドーシスの発症要因を免疫遺伝学的に解明するため、確定診断のついた63例の本症患者のヒト白血球抗原(HLA)-A, -B, -C, -DR, -DQ抗原の血清学的タイピングをリンパ球細胞傷害試験により施行した。対照として健康成人120例も同様にHLAタイピングを行った。HLA-DPB1対立遺伝子はPCR-RFLP法により検索した。その結果、HLA-DR52が患者群で有意に増加しており(p<0.001)、その関連抗原であるHLA-DR5, -DR6, -DR8も各々有意に増加していた。また、HLA

-DR53, -DR1, -DR4は有意に低下していた。HLA-DQ抗原で有意差を認めるのはなく、HLA-DPB1対立遺伝子ではDPB1*0402の有意な低下を認めた。以上から、日本人におけるサルコイドーシスの疾患感受性はHLA-DR52関連抗原(DR5, DR6, DR8)に規定されることが示唆された。(日眼会誌 98:80-85, 1994)

キーワード: サルコイドーシス, HLA抗原, HLA-DPB1対立遺伝子, 疾患感受性

Analysis of Susceptibility Genes in Sarcoidosis

Mami Ishihara¹⁾, Shigeaki Ohno¹⁾, Takako Ishida²⁾, Masahiko Kagiya¹⁾, Hitoshi Ando³⁾ and Hidetoshi Inoko³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine²⁾Department of Ophthalmology, Japanese Red Cross Medical Center³⁾Department of Molecular Life Science, Tokai University School of Medicine

Abstract

In order to investigate immunogenetic mechanisms in the pathogenesis of sarcoidosis, sixty-three patients with sarcoidosis, who were diagnosed histologically, were tested for HLA antigens. Controls consisted of 120 healthy subjects. A lymphocyte cytotoxicity test was used for typing HLA-A, -B, -C, -DQ and -DR antigens. HLA-DP genotyping was performed by the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The frequencies of HLA-DR52 and its associated antigens (HLA-DR5, -DR6 and -DR8) were significantly increased in the patients as

compared to the control subjects. On the contrary, the frequencies of HLA-DR53, -DR1, and -DR4 were significantly decreased in the patients. The frequency of HLA-DPB1*0402 was significantly lower in the patients. No significant differences were observed in HLA-DQ antigens. These results suggest that HLA-DR52 associated antigens contribute to the susceptibility to sarcoidosis in Japanese. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:80-85, 1994)

Key words: Sarcoidosis, HLA antigens, HLA-DPB1, Disease susceptibility

I 緒 言

サルコイドーシスは慢性多臓器肉芽腫性疾患であり、その原因は不明である。発症に関与する外的要因(外来抗原)として抗酸菌¹⁾, *Propionibacterium acnes*²⁾³⁾などが疑われているが、未だはっきりしない。一方、宿主要

因としてヒトの主要組織適合複合体(major histocompatibility complex: MHC)であるヒト白血球(HLA)抗原の検索が試みられてきた。HLA抗原が自己免疫疾患を中心とした種々の疾患と相関があることは従来からよく知られている⁴⁾。HLA抗原のクラスI, クラスII抗原分子は抗原提示細胞や標的細胞内で、プロセシ

別刷請求先: 236 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 石原 麻美

(平成5年4月28日受付, 平成5年7月27日改訂受理)

Reprint requests to: Mami Ishihara, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 236, Japan

(Received April 28, 1993 and accepted in revised form July 27, 1993)

ングを受けて断片化された外来抗原由来のペプチドと結合し、ペプチド-HLA 抗原複合体を T 細胞レセプターに提示する。その際、T 細胞レセプターはペプチド-HLA 抗原複合体である altered self を認識し免疫応答が誘導される。

眼科領域でもベーチェット病⁵⁾、原田病⁶⁾、急性虹彩毛様体炎⁷⁾などの疾患について HLA との相関が報告されている。サルコイドーシスについては、近年他科から数編の報告がみられるもの⁸⁾⁻¹¹⁾、一致した見解は得られていない。

今回、我々はサルコイドーシスの免疫遺伝学的発症機序を解明するため、その宿主要因である HLA 抗原を検索したので、それらの結果について報告する。

II 対象および方法

1. 対 象

日赤医療センター眼科外来通院中のサルコイドーシス患者 63 例と、正常対照として健康成人 120 例を対象とした。サルコイドーシス患者は全員、気管支肺生検 (TBLB)、リンパ節生検、皮膚生検、または気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行され、厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班の診断基準により、確定診断群 (組織診断群) とされたものである。男性 4 例、女性 59 例であり、眼症状を有するもの 59 例、欠くもの 4 例であった。他臓器症状としては、肺病変 60 例、皮膚病変 20 例、心病変 8 例、中枢神経病変 2 例、顔面神経麻痺 8 例がみられた。発症年齢は 15~65 歳 (平均 34.9 歳) であり、罹病期間は 1~38 年 (平均 13.3 年) であった。59 例の眼病変としては、虹彩毛様体炎、虹彩および隅角結節、周辺虹彩前癒着、網膜血管炎および網膜血管周囲肉芽腫、網脈絡膜炎、眼圧上昇、網脈絡膜萎縮巣などが種々の程度に認められた。

2. 方 法

1) 血清学的タイピング

HLA-A、-B、-C、-DR、-DQ 抗原の検索は 63 例のサルコイドーシス患者と 120 例の健康人の末梢リンパ球を用い、米国公衆衛生研究所 (NIH) 標準法による補体依存性リンパ球細胞傷害試験により検索した。

2) HLA-DPB1 タイピング

57 例のサルコイドーシス患者と 50 例の健康人の末梢血からフェノール抽出により分離した DNA サンプルを用い、polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法¹²⁾¹³⁾により HLA-DPB1 タイピングを行った。150 ng の DNA サンプルを TaqDNA ポリメラーゼと DPB 101、DPB 201 の 2 種のプライマーを用い、PCR 法により DPB 1 遺伝子の第 2 エクソンを選択的に増幅させた。PCR 反応は自動 PCR シークエンサーにより、96°C で変性、60°C でアニーリング、72°C で伸長反応を行った。増幅後 PCR 産物 7 μl

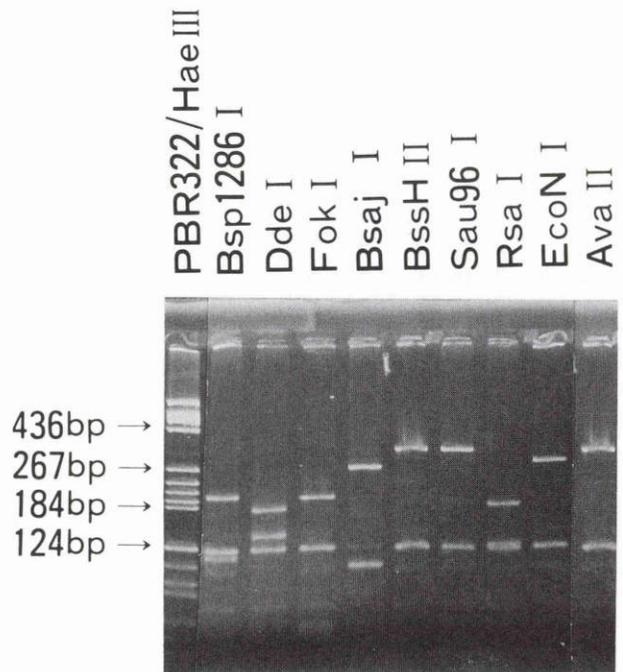


図1 ヒト白血球抗原(HLA)-DPB1のPCR-RFLP法による検索。

PCR法にてDPB1遺伝子を増幅後、9種類の制限酵素で切断し、電気泳動した際のRFLPパターン。この症例はDPB1*0501のホモである。

をDPB1特異的制限酵素にて切断し、アクリルアミドゲルによる電気泳動を行い、得られたRFLPパターンにてDPB1タイプを判定した。図1にその1例を示した。

3) 統計解析

2群間の比較を行うために、相対危険率および χ^2 二乗検定法を算出し、P値を求めた。

III 結 果

1. HLA血清学的タイピング

表1に示す通り、HLAクラスI抗原では有意な増加を示す抗原はみられなかった。クラスII抗原では、HLA-DR 52が患者の79.4% (63例中50例) にみられ、健康人の53.3%と比べ有意の増加を示した ($\chi^2=10.84$, $p<0.001$, $P_c<0.01$)。さらに、HLA-DR 52関連抗原であるDR 5が患者の34.9% ($\chi^2=6.04$, $p<0.02$)、DR 6が36.5% ($\chi^2=3.91$, $p<0.05$)、DR 8が27.0% ($\chi^2=4.33$, $p<0.05$)と、いずれも健康人と比較して有意に増加していた。DR 53は54.0% ($\chi^2=4.97$, $p<0.05$)、その関連抗原であるDR 4は34.9% ($\chi^2=4.91$, $p<0.05$)、さらにDR 1も1.6% ($\chi^2=4.31$, $p<0.05$)と有意の低下を示した (表2)。HLA-DQ抗原では、健康人と患者群との間に有意差はみられなかった。なお、眼症状を欠く4例中3例は男性で、4例ともDR 52、DR 5を有していた。

次に、HLA-DR 52陰性のサルコイドーシス患者のクラスII抗原と、同じくDR 52陰性の健康人とを比較した

表1 サルコイドーシスにおけるヒト白血球抗原 (HLA)-A, -B, -C 抗原頻度

抗原	対照 (N=120)	患者 (N=63)	χ^2	P	相対危険率
A 2	52(43.3%)	28(44.4%)			
A 11	38(31.7%)	12(19.0%)			
A 24	63(52.5%)	40(63.5%)			
A 26	26(21.7%)	9(14.3%)			
A 31	22(18.4%)	6(9.5%)			
A 33	21(17.5%)	10(15.8%)			
B 7	15(12.5%)	2(3.2%)			
B 13	2(16.7%)	2(0%)			
B 27	0(0%)	0(0%)			
B 35	23(19.2%)	7(11.1%)			
B 37	1(0.8%)	1(1.6%)			
B 38	1(0.8%)	0(0%)			
B 39	13(10.8%)	3(4.8%)			
B 44	15(12.5%)	10(15.9%)			
B 46	14(11.7%)	5(7.9%)			
B 48	8(6.7%)	6(9.5%)			
B 51	16(13.3%)	14(22.2%)			
B 52	23(19.2%)	11(17.5%)			
B 54	19(15.8%)	11(17.5%)			
B 55	10(8.3%)	3(4.8%)			
B 56	0(0%)	0(0%)			
B 57	1(0.8%)	0(0%)			
B 59	3(2.5%)	3(4.8%)			
B 60	12(10.0%)	12(19.0%)			
B 61	27(22.5%)	12(19.0%)			
B 62	11(9.2%)	11(17.5%)			
B 67	4(3.3%)	1(1.6%)			
B 75	3(2.5%)	0(0%)			
CW 1	35(29.2%)	19(30.2%)			
CW 3	58(48.3%)	28(44.4%)			
CW 4	5(4.2%)	6(9.5%)			
CW 7	30(25.0%)	9(14.3%)			

表2 サルコイドーシスにおける HLA-DR, -DQ 抗原頻度

抗原	対照 (N=120)	患者 (N=63)	χ^2	P	相対危険率
DR 1	14(11.7%)	1(1.6%)	4.31	<0.05	0.1
DR 2	38(31.7%)	17(27.0%)			
DR 4	64(53.3%)	22(34.9%)	4.91	<0.05	0.5
DR 5	21(17.5%)	22(34.9%)	6.04	<0.02	2.8
DR 6	26(21.7%)	23(36.5%)	3.91	<0.05	2.1
DR 8	16(13.3%)	17(27.0%)	4.33	<0.05	2.4
DR 9	35(29.2%)	18(28.6%)			
DR 10	3(2.5%)	0(0%)			
DR 52	64(53.3%)	50(79.4%)	10.84	<0.001	3.4
DR 53	86(71.7%)	34(54.0%)	4.97	<0.05	0.4
DQ 1	84(70.0%)	39(61.9%)			
DP 3	81(67.5%)	49(77.8%)			
DQ 4	25(20.8%)	21(33.3%)			

(表3). 患者13例全員(100%)が HLA-DR 53 を有していた. 両群間で有意差を認める HLA-DR 抗原は認められなかったが, HLA-DQ 1 は患者で 23.1% ($\chi^2=5.24$,

表3 HLA-DR 52 陰性サルコイドーシス患者の HLA-DR, -DQ 抗原頻度

抗原	対照 (N=25)	患者 (N=13)	χ^2	P	相対危険率
DR 1	3(12.0%)	0(0%)			
DR 2	14(56.0%)	3(23.1%)			
DR 4	17(68.0%)	10(76.9%)			
DR 9	10(40.0%)	6(46.2%)			
DR 10	1(4.0%)	0(0%)			
DR 53	22(88.0%)	13(100%)			
DQ 1	17(68.0%)	3(23.1%)	5.24	p<0.025	0.1
DQ 3	14(56.0%)	10(76.9%)			
DQ 4	10(40.0%)	7(53.8%)			

表4 サルコイドーシスにおける HLA-DPB1 頻度

対立遺伝子	対照 (N=50)	患者 (N=57)	χ^2	P	相対危険率
DPB1*0201	20(40.0%)	21(36.8%)			
DPB1*0202	5(10.0%)	3(5.3%)			
DPB1*0301	4(8.0%)	3(5.3%)			
DPB1*0401	5(10.0%)	4(7.0%)			
DPB1*0402	11(22.0%)	3(5.3%)	5.17	p<0.025	0.2
DPB1*0501	26(52.0%)	38(66.7%)			
DPB1*0601	1(2.0%)	2(3.5%)			
DPB1*0801	1(2.0%)	0(0%)			
DPB1*0701	6(12.0%)	6(10.5%)			
DPB1*1301	2(4.0%)	0(0%)			
DPB1*1401	0(0%)	0(0%)			
DPB1*1601	0(0%)	1(1.8%)			
DPB1*1701	0(0%)	0(0%)			
DPB1*1901	0(0%)	0(0%)			

p<0.025) と有意の低下を示した.

2. HLA-DPB1 タイピング

HLA-DPB1 対立遺伝子では有意な増加を示すものはなかったが, DPB1*0402 は患者群で 5.3% ($\chi^2=5.17$, p<0.025) と有意に低下していた (表4).

IV 考案

1970 年代後半から諸外国でサルコイドーシスと HLA との相関が検討されてきたが, 統一した見解は未だ得られていない. すなわち, アメリカの白人¹⁴⁾では HLA-B 8, イギリスの白人¹⁵⁾では HLA-Cw 7, DR 3, スウェーデン人¹⁶⁾では HLA-B 8, -DR 3, 西ドイツ人では HLA-DR 5¹⁷⁾, DR 3¹⁸⁾, アメリカサウスカロライナ州の黒人では HLA-B 7¹⁹⁾との相関が報告されている. 一方, アメリカノースカロライナ州²⁰⁾, ロサンジェルス州²¹⁾の黒人では HLA との相関はみられないとの報告もある. また, トルコ人²²⁾では HLA-A 9, B 5 が相関しているという. 日本人については, Kunikane ら⁸⁾が HLA-DR 52 との相関, Abe ら⁹⁾が HLA-DR 52, DR 5 との相関, Ikeda ら¹⁰⁾が HLA-DR 52, DR 8, DR 9 との相関, Ina ら¹¹⁾が HLA-A 1, Bw 46, Cx 46, DR 52, DR 8, DR 9 との相関を報



図2 DR ハプロタイプによる DR 亜領域の遺伝子構造。(文献 (23) を改編)

■：蛋白として発現の認められる遺伝子。□：発現の認められない遺伝子。→は転写方向を表わす。DR 8 は DRB 1 遺伝子のみ、DR 3, DR 5, DR 6 は DRB 1, DRB 3 両遺伝子を有する。DRB 3 は遺伝子は DR 52 β 鎖をコードしている。

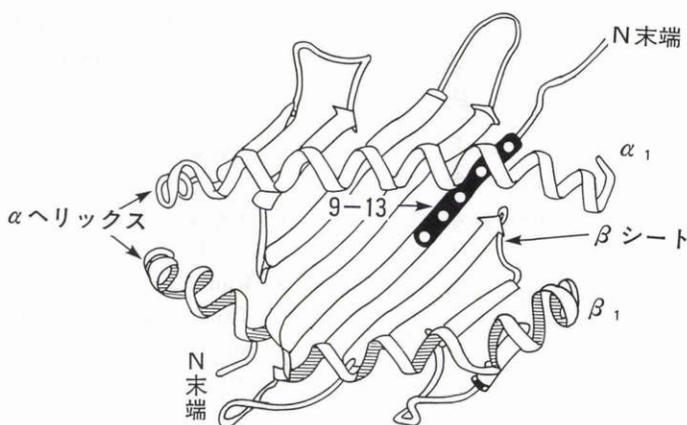


図3 HLA クラス II 抗原の三次元立体構造モデル。(文献 (25) を改編)

9-13 アミノ酸残基は第 1 超可変領域に相当し、10-12 アミノ酸残基はサルコイドーシス発症に関わっていると考えられる。

告しており、今回の我々の結果も併せて考慮すれば日本人のサルコイドーシスでは、HLA-DR 52 との相関が統一的な見解ということが出来る。

眼症状の有無と HLA との相関では、Kunikane ら⁸⁾は眼症状を欠くサルコイドーシス患者では DR 52 陽性者が 96.9%、眼症状を有する症例では 52.11%と、眼症状を有するサルコイドーシス症例では DR 52 との相関を認めていない。一方、Ina ら¹¹⁾は眼症状を有する群の DR 52 陽性者は 74%、有さない群では 75%と、眼症状を有する群についても DR 52 との相関を認めている。Ina ら¹¹⁾はこの相違について、Kunikane ら⁸⁾は眼症状を有する群が 21 人 (36.9%) であるのに対し、自験例は 77 人 (69%) と母集団の数が違うことと、地域差にその原因を求めている。我々も眼症状を有する症例は 63 人中 59 人 (93.7%) と多く、このうち DR 52 陽性者は 46 人 (78.0%) であり、Ina ら¹¹⁾と同様の結果となったと考えられる。また、眼症状を欠く 4 例中 3 例は男性で、かつ 4 例とも DR 52, DR 5 陽性であった。この意義は不明だが、今後さらに眼症状を欠くサルコイドーシス症例を蓄積し、比較検討していきたい。

今回の我々の結果では、DRB 3 遺伝子によってコードされる HLA-DR 52 と、DRB 1 遺伝子によってコードされる HLA-DR 52 関連抗原である DR 3, DR 5, DR 6, DR 8 の、どちらが第一義的にサルコイドーシスに対する感受性を規定しているかが問題となる。HLA-DR 52 は DR 3, DR 5, DR 6 ハプロタイプに共通にみられる DRB 3 遺伝子によってコードされるが、HLA-DR 8 はこの DRB 3 遺伝子をもたないため、本来ならば DR 52 の特異性を示さないはずである。しかし、血清学的検査で DR 52 を判定するために用いられる血清の多くが、DR 3, DR 5, DR 6, DR 8 の DRB 1 遺伝子産物に共通なエピトープを認識し、反応するために、DR 8 は DR 52 関連抗原と考えられているのである²³⁾(図 2)。この事実は、サルコイドーシスの感受性を規定しているのは DRB 3 遺伝子ではなく、DRB 1 遺伝子であることを示している。すなわち、HLA-DR 52 そのものでなく、DR 5, DR 6, DR 8 抗原に共通なアミノ酸配列がサルコイドーシスの発症に関連しているのであろう。なお、DR 3 は日本人にはほとんどみられない抗原であり、したがって患者群でも増加が認められないと考えられる。

HLA クラス I 抗原の高次構造が Bjorkman ら²⁴⁾によって明らかにされたが、クラス II 抗原についてもクラス I 抗原同様の立体構造をとることが示唆されている²⁵⁾。クラス II 分子は α 鎖、 β 鎖から成り、 α_1 、 β_1 領域がクレバスを形成する。すなわち、 α_1 、 β_1 領域は上部からみると底部にそれぞれの N 末端から成る β シートと C 末端から成る 2 個の α ヘリックスをもち、クレバスの側面を形成している(図 3)。このクレバスに外来抗原ペプチドがはさまこまれ、抗原提示される。興味深いことに、DR 3, DR 5, DR 6, DR 8 に共通なエピトープである DRB 1 遺伝子の 9 番目から 12 番目のアミノ酸は、Glu-Tyr-Ser-Thr である。このうち、9 番目のアミノ酸は DR 4 とも共通であるので、10 番目から 12 番目のアミノ酸配列がサルコイドーシス発症に必須であると考えられる。この部位を立体構造でみると、 β シート底部のクレバスに面した位置にあり、特に 11 番目のアミノ酸残基は多型性を示し、ペプチドとの結合に関与することにより²⁴⁾、T 細胞の認識に重要な機能を担っている。すなわち、サルコイドーシスの発症には 10 番目から 12 番目のアミノ酸配列、特に 11 番目の Ser(セリン)が重要な役割を担っていると推定された。

従来、サルコイドーシスにおける HLA-DPB1 対立遺伝子の成績はみられず、本研究がはじめてであるが、サルコイドーシスとの相関を示すものは見られなかった。DP 遺伝子亜領域はクラス II 抗原遺伝子領域の最もセントロメア側にあり、DP 遺伝子からテロメア側に向かって DNA-DOB-DQ 遺伝子亜領域-DR 遺伝子亜領域の順に並んでいる²⁶⁾。HLA-DPB1 対立遺伝子は DR, DQ 抗原とごく弱い連鎖不平衡をもつことが知られている。DPB1 * 0402 は DR 1 と連鎖不平衡があるため、DR 1 の有意な低下に伴って低下したと思われる。サルコイドーシスにおける DR 1 の低下は Kunikane ら⁸⁾の報告にもみられ、HLA-DR 1 は疾患抵抗性に働いていると考えられる²⁷⁾。

HLA-DR 52 陰性のサルコイドーシス症例は 13 例(20.6%)で全例 DR 53 陽性であり、HLA-DR 抗原で有意差を示すものはなかったが、DQ 1 が有意に低下していた。この低下は DQ 1 が DR 1, DR 2 と連鎖不平衡にあるため、両抗原頻度が患者群で有意差はみられないものの、低下しているためと考えられた。DR 52 陰性患者における DR 53 の増加と DQ 1, DR 1, DR 2 の低下の意義は現在のところ不明であり、患者数を増やして検討中である。

HLA 抗原と疾患感受性との相関の分子機構の仮説として、HLA 抗原自身が疾患の感受性に関わっていると考えるがあり、サルコイドーシスでも HLA 抗原タイプの違いが、MHC-ペプチド複合体の形成と T 細胞レセプターによる認識の度合いを決定するという可能性が考えられる。しかし、特定の HLA 遺伝子の近くに座位する non-HLA 遺伝子の異常がサルコイドーシスの発症に関

与し、HLA は連鎖しているだけの単なる遺伝子マーカーにすぎないという可能性もある。現在、HLA-DR, DQ 抗原に関する遺伝子タイピングを施行中であり、今後さらに詳細な検討を試みる予定である。

文 献

- 1) Sabor SA, Johnson NM, McFadden J: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 339: 1012-1015, 1992.
- 2) 本間日臣: サルコイドーシスの発症機構に関する研究—感染論的立場からの基礎的研究, 難病の発症機構. 豊倉康夫編, 東京大学出版会, 東京, 245-304, 1981.
- 3) 五十嵐令, 稲富恵子: 蛍光抗体法, 酵素抗体法によるサルコイドーシス患者リンパ節内 *Propionibacterium acnes* の検出. *日胸会誌* 26: 507-511, 1988.
- 4) Tiwari JL, Terasaki PI: HLA and disease association. Springer-Verlag. New York, 1985.
- 5) 大野重昭: ぶどう膜炎の免疫遺伝. *あたらしい眼科* 1: 609-616, 1984.
- 6) 大野重昭, 小竹 聡: 原田病と免疫. *あたらしい眼科* 3: 1541-1547, 1986.
- 7) 大野重昭, 広瀬茂人: 眼と HLA. *アレルギーの臨床* 74: 26-30, 1984.
- 8) Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, Nakayama T, Tajima Y, Misonou J, et al: Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135: 688-691, 1987.
- 9) Abe S, Yamaguchi E, Makimura S, Okazaki N, Kunikane H, Kawakami Y: Association of HLA-DR with sarcoidosis: Correlation with clinical course. *Chest* 92: 488-490, 1987.
- 10) Ikeda T, Hayashi S, Kamikawaji N, Sasaguchi T, Shigematu N: Adverse effect of chronic tonsillitis on clinical course of sarcoidosis in relation to HLA distribution. *Chest* 101: 758-762, 1992.
- 11) Ina Y, Takada K, Yamamoto M, Morishita M, Senda Y, Torii Y: HLA and sarcoidosis in Japanese. *Chest* 95: 1257-1261, 1989.
- 12) Ota M, Seki T, Nomura N, Sugimura K, Mizuki N, Fukushima H, et al: Modified PCR-RFLP method for HLA-DPB1 and -DQA1 genotyping. *Tissue Antigens* 38: 60-75, 1991.
- 13) Uryu N, Maeda M, Ota M, Tsuji K, Inoko H: A simple and rapid method for HLA-DRB and DQB typing by digestion of PCR-amplified DNA with allele specific restriction endonucleases. *Tissue Antigens* 35: 20-31, 1990.
- 14) Olenchock SA, Heise ER, Marx JJ, Mentnech MS, Jull JC, Major PC: HLA-B8 in sarcoidosis. *Ann Allergy* 47: 151-153, 1981.
- 15) Gerdner J, Kennedy HG, Hamblin A: HLA associations in sarcoidosis: A study of two ethnic groups. *Thorax* 39: 19-22, 1984.
- 16) Hedfors EVA, Lindstrom F: HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 22: 200-203, 1983.
- 17) Nowack D, Goebel KM: Genetic aspects of sarcoidosis. Class II histocompatibility antigens and

- a family study. *Arch Intern Med* 147: 481-483, 1987.
- 18) **Krause A, Goebel KM**: Class II MHC antigen (HLA-DR3) predisposes to sarcoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 24: 25-27, 1987.
- 19) **McIntyre JA, McKee KT, Loadholt CB, Metcuiro S, Lin I**: Increased HLA-B7 antigen frequency in South Carolina blacks in association with sarcoidosis. *Trans Proc* 9(Suppl.): 173-176, 1977.
- 20) **Merritt JC, Whitsett CF, Daffin L, Mawer P**: HLA-A, -B, and -DR antigenic factors in ocular sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 96(3): 396-397, 1983.
- 21) **Eisenberg H, Terasaki PT, Sharma OP, Mickey MR**: HLA association studies in black sarcoidosis patients. *Tissue Antigens* 11: 484-486, 1978.
- 22) **Akokan G, Celikoglu S, Goksel F, Demirci S**: Antigens in Turkish patients with sarcoidosis (letter). *N Engl J Med* 296: 759, 1977.
- 23) **Bodmer JG, Marsh SGH, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, et al**: Nomenclature for factors of the HLA system, 1991. *Tissue Antigens* 39: 161-173, 1992.
- 24) **Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett W, Strominger JL, Wiley DC**: The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 329: 512-518, 1987.
- 25) **Brown J, Jardetzky T, Saper MA, Samraoui B, Bjorkman PJ, Wilen DC**: A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature* 332: 845-850, 1988.
- 26) 猪子英俊: 免疫系とMHC-MHC抗原とその遺伝子. *Annual Review 免疫*, 1988. 中外医学社, 東京, 115-123, 1988.
- 27) **Dausset J**: Clinical implications, nosology, diagnosis, prognosis, and preventive therapy. In: Dausset J, et al (Eds): *HLA and Disease*. Copenhagen, Munksgaard, 296-310, 1977.