

Nguyen Thi Phuong Lan の要旨

主 論 文

Protective and Enhancing HLA Alleles, HLA-DRB1*0901 and HLA-A*24, for Severe Forms of Dengue Virus Infection, Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome.

デングウイルス感染症の重症化（デング出血熱、デングショック症候群）に対して HLA-DRB1*0901は抵抗性、HLA-A*24は感受性を示した。

Nguyen Thi Phuong Lan, Mihoko Kikuchi, Vu Thi Que Huong, Do Quang Ha, Tran Thi Thuy, Vo Dinh Tham, Ha Manh Tuan, Vo Van Tuong, Cao Thi Phi Nga, Tran Van Dat, Toshifumi Oyama, Kouichi Morita, Michio Yasunami, Kenji Hirayama

(PLoS Neglected Tropical Diseases. Volume 2, Issue 10, e304, 2008)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導研究員：平山 謙二 教授)

【目的】デングウイルス感染症は熱帯地域で流行する蚊媒介性疾患の中でも重要な感染症となっている。近年南部ベトナムにおいては、重症型であるデング出血熱あるいはデングショック症候群は小児の死亡原因のトップになっている。感染後の重症化の機序は不明だが、特徴的な病態の形成にはヒト宿主のT細胞性の免疫応答が重要な役割を果たしていると考えられている。

【方法と主要な結果】デングウイルスに対するT細胞応答を制御する特徴的なHLA対立遺伝子を解析するために、病院ベースの患者—対照研究を南部ベトナムのホーチミン市とビンロン県の二つの病院で行った。WHOの診断基準を基に診断を行い、全部で出血熱患者211名、ショック症候群患者418名、の末梢血DNAを採取し、またホーチミン市250名、ビンロン県200名の健常小児を対照となる背景集団として用い、HLA-A, B, DRB1遺伝子座の対立遺伝子の解析を行った。その結果、HLA-A*24の頻度が重症型で有意に上昇していることが明らかになった。さらにHLA-A*24の亜型であり70番目のコドンがヒスチジンに置換されているA*2402/03/10がとりわけ著明に上昇していることが判明した (HCMC 02-03 DSS: OR = 1.89, P = 0.008, DHF: OR = 1.75, P = 0.03; VL 02-03 DSS: OR = 1.70, P = 0.03, DHF OR = 1.46, P = 0.38; VL 04-05 DSS: OR = 2.09, P = 0.0075, DHF OR = 2.02, P = 0.038)。

これに対して、HLA-DRB1*0901の頻度はビンロン県の再感染グループのショック症候群で有意に減少していた (OR = 0.35, P = 0.0025, P_c = 0.03)。この傾向はデングウイルス2型に感染した患者ではより明白で、重症型のなかでもショック症候群でその頻度が出血熱と比較して有意に減少していた (p<0.02)。

【結論と考察】本研究によりデングウイルス感染症の重症化におけるHLAクラス I 分子の抗原提示分子としての重要性がより強く示唆され、またHLAクラス II 遺伝子の抵抗性への関与が新たに示された。これまでもいくつかの研究からHLA多型とデング出血熱との相関については報告があるが、今回のクラス 1 遺伝子との相関はこれまでの研究を支持し、その信頼性を高めた。また抵抗性とクラス 2 遺伝子との相関については、今後ヘルパー T 細胞の活性化との関連など免疫学的な解析へと発展させることにより、より詳細な病態病理の解明につながるものと期待される。