山﨑　朗子　論文内容の要旨

主　論　文

HLA class I polymorphisms influence the mild clinical manifestation of Plasmodium falciparum infection in Ghanaian children.

ガーナにおける小児熱帯熱マラリアと HLA クラス I 多型の関連解析

Akiko Yamazaki, Michio Yasunami, Michael Ofori, Hitomi Horie, Mihoko Kikuchi, Gideon Helegbe, Akiko Takaki, Kazunari Ishii, Ahmeddin Hassan Omar, Bartholomew Dicky Akanmori, Kenji Hirayama

Human Immunology, vol. 2011

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
（主任指導教員：平山　謙二　教授）

緒　　言

熱帯熱マラリアは高度流行地では生後 2 年以内に発症のピークを示すのに対し、中等度以下の流行地ではピークが年長児にシフトし、発症頻度に個体差が見られる。これは、自然感染による獲得免疫がマラリアの発症に関与しているためと考えられる。ヒト HLA は抗原提示分子として働き、その多型性が抗原提示能の個体差を決定づけることから、マラリア感染に対する感受性、抵抗性にも影響していると推測される。これまでの研究でもいくつかのサハラ以南の HLA 型とマラリア感受性の関連が報告されている。本研究では、中程度流行地の 3 歳から 11 歳までの小児を対象としてコホートを設定し、前向き研究により、非重症マラリア発症と HLA 多型との関連について解析した。

対象と方法

ガーナの首都アクラ郊外のダグメ西地区に居住する 3 歳から 11 歳の 429 人の小児を対象として 2007 年 7 月から 1 年間、調査員の個別訪問による積極的なマラリア発症調査を行った。38℃以上の発熱とマラリア原虫の確認を「臨床的マラリア」診断基準とし、さらに 5000/mm^3 以上の原虫血症を呈した場合、これを「有意な原虫血症」とした。前向き研究登録時に採取した末梢血 DNA を用い、HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, TNFA プロモータ多型の遺伝子型決定を行った。観察集団の 1 人 1 年間当りの「臨床的マラリア」及び「有意な原虫血症」の発症率を算出し、HLA 遺伝子型による発症率の増減を評価することで各 HLA アリルの発症リスクに対する寄与率を決定した。

結　　果

429 名の観察集団のうち、405 名の発症状況を把握した(回収率 94.4%)。この観察期間に 74 名 85 例のマラリア発症が確認され(年間発症率 182.7/1000 人)、うち、有意な原虫血症は 28 名 34 例に見られた。集団内での遺伝子アリル頻度が 5%を越える 9 種の HLA-A、9 種の HLA-B、9 種の HLA-DRB1 アリル、5 種の TNFA プロモータ SNP ハプロタイプについて保有群と陰性群における臨床的マラリア発症率の差を求め、多重検定補正を加えた結果、HLA-B*3501 でのみ有意に防御的な効果が確認された(寄与危険度(AR) -0.178、Pc=5.9×10-5)。5000/mm^3 以上の有意な原虫血症を示すマラリアの発症においても、上記と同じく、HLA-B*35:01 に有意な防御的効果が見られた(寄与危険度(AR) -0.073, Pc=0.021)。また、反対に HLA-B*53:01 と、ある TNFA プロモーターハプロタイプでは、感受性増強効果が認められた(寄与危険度(AR) 0.122, 0.073 Pc=0.014, 0.033)。

考　　察

重症マラリア抵抗性とされている HLA-B*53:01 は本研究では、軽症マラリア発症に感受性であることが示された。このことは、軽症マラリア及び重症マラリアの免疫学的防御メカニズムを解析する上で重要な知見となると考えられる。今回、軽症マラリアに防御的であった HLA-B*35 はサルジニアでの人類遺伝学的調査においてもマラリアへの抵抗性との関連が指摘されていたことから、このアリルの防御免疫における効果についてもさらに解析する必要がある。