

津守 陽子 論文内容の要旨

主 論 文

Plasmodium falciparum: Differential Selection of Drug Resistance Alleles in Contiguous Urban and Peri-Urban Areas of Brazzaville, Republic of Congo
(熱帯熱マラリア原虫：コンゴ共和国・ブラザビルの都市とその周辺部の郊外における薬剤耐性アリール選択の差異)

Yoko Tsumori, Mathieu Ndounga, Toshihiko Sunahara, Nozomi Hayashida,
Megumi Inoue, Shusuke Nakazawa, Prisca Casimiro, Rie Isozumi, Haruki Uemura,
Kazuyuki Tanabe, Osamu Kaneko, Richard Culleton

津守陽子、マシュー シドゥンガ、砂原俊彦、林田望、井上愛美、中澤秀介、
プリスカ カシミロ、五十棲理恵、上村春樹、田辺和祐、金子修、
リチャード カレトン

(PLoS ONE Volume 6 Issue8 (10 頁) 2011 年)

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：金子 修 教授)

緒言：現在、アフリカ大陸では急速な人口増加と都市化が進んでいる。そこで、本研究ではコンゴ共和国の都市部と隣接する郊外を対象とし、両地域間の原虫集団の遺伝的多様性、連鎖不平衡の程度、薬剤耐性アリール頻度の違いを調べることで、都市化が熱帯熱マラリア原虫集団に与える遺伝学的影響を明らかにすることを目的とした。

対象と方法：

【対象】2005年8月中旬から11月下旬にかけ、首都ブラザビルの都市部（年間にヒト一人あたり熱帯熱マラリア原虫に感染した蚊に咬まれる回数（entomological inoculation rate, EIR）が2-12の地域）の診療所と、都市部から8 km離れた郊外（EIRが50程度の地域）の診療所を訪れた全患者（都市部154症例、郊外202症例）を対象とした。

【方法】 原虫集団の遺伝的多様性を調べるために、特異的 PCR 法にてメロゾイト表面タンパク質 1 遺伝子 (*msh1* 遺伝子) アリール型を決定し、一人のヒトに感染しているクローン数(multiplicity of infection, MOI)、各地域の原虫集団の遺伝構造の多様性の指標である haplotype diversity index (*h*) と、2つの集団間の類似性の指標である percent similarity (Ps)を得た。また 8つのマイクロサテライトマーカーからはハプロタイプを決定し、*h* 値と Ps 値、さらに近親交配の度合の指標である fixation index (*Fst*) と、ハプロタイプ間の連鎖不平衡の程度を示す index of association (*I_A*)を算出した。抗マラリア薬耐性については、クロロキン耐性トランスポーター遺伝子(*crt* 遺伝子)およびジヒドロ葉酸レダクターゼ遺伝子(*dhfr* 遺伝子) の塩基配列を調べることで耐性アリール頻度を決定した。

結果： *msh1* 遺伝子アリール解析より、MOI の平均は都市部で 2.21、郊外では 2.34 であり、2つの地域で有意な差がなかった($P = 0.84$)。また両地域の原虫集団は、いずれも高い遺伝的多様性を保持し、2つの集団間に有意な差はなかった (都市部： $h = 0.88$ 、郊外： $h = 0.87$ 、 $P = 0.81$)。また 2つの地域の遺伝構造に高い類似性が認められた ($Ps=0.84$)。マイクロサテライトマーカーによるハプロタイプ解析においても、2つの集団間の *h* 値 に有意な差はなく、Ps 値は高い類似性を示した。*Fst* は 0.004 であり、2つの原虫集団間では任意交配が成立していることを示した。*I_A* は都市部では -0.0034、郊外では -0.0019 であり、2つの地域の原虫集団の連鎖不平衡は全く見られないことを示した。一方、*crt* 遺伝子と *dhfr* 遺伝子の両方に関して、都市部において薬剤耐性アリールが有意に少なかった (*crt* 遺伝子： $P = 0.023$ 、*dhfr* 遺伝子： $P < 0.01$)。

考察： 我々の結果は、EIR がかなり違うブラザビルの都市部とそれに隣接する郊外において、2つの原虫集団は高い遺伝的多様性を保持しながら、互いに行き来し、一つの集団を作っている可能性を示唆した。従って、都市化は、マラリア原虫集団の遺伝構造に影響しないことが判明した。一方、薬剤耐性については、都市部に比べて郊外において薬剤耐性マラリアの頻度が有意に高く、薬剤耐性マラリアを選択するリスクを最小限にするためには、郊外において適切な治療を徹底することが重要であると考えられた。