

# Morakot Kaewthamasorn 論文内容の要旨

## 主論文

Stable allele frequency distribution of the polymorphic region of SURFIN<sub>4.2</sub>  
in *Plasmodium falciparum* isolates from Thailand  
(熱帯熱マラリア原虫タイ株における SURFIN<sub>4.2</sub> 多型領域の安定した頻度分布)

Morakot Kaewthamasorn, Kazuhide Yahata, Jean Seme Fils Alexandre,  
Phonpadith Xangsayarath, Shusuke Nakazawa, Motomi Torii,  
Jetsumon Sattabongkot, Rachanee Udomsangpetch, Osamu Kaneko  
(モラコット・カエタマソーン、矢幡一英、ジーン・セメ・フィルス・アレキサンダー、  
パンパディット・サンサヤラート、中澤秀介、鳥居本美、ジェットサモン・サタボンコット、  
ラチャニー・ウドンサンペッチ、金子修)

Parasitology International (2012 年掲載予定)

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** : 熱帯熱マラリア原虫は感染したヒト赤血球表面を改変し、細胞接着能力を付与したり、宿主免疫を逃れたりする。2005年に熱帯熱マラリア原虫が感染した赤血球表面と赤血球侵入型原虫メロゾイトの表面に発現する分子として surface-associated interspersed gene 4.2 (SURFIN<sub>4.2</sub>) が同定されたが、このような局在を示す分子は、ヒト免疫の標的となり、免疫から逃れるために多型化すると考えられている。実際、2つの原虫株の SURFIN<sub>4.2</sub> 配列を比較したところ、細胞外領域が多様であり、また、最近報告されたケニアの原虫株を用いた解析でも SURFIN<sub>4.2</sub> の細胞外領域は多様で、正の選択圧が検出された。原虫分子の多様性やパターンは地域により異なる場合があるため、SURFIN<sub>4.2</sub> をマラリア制御の標的として考える上で、マラリア流行の程度が異なる地域における SURFIN<sub>4.2</sub> 多型の様相を明らかにすることは重要な研究課題である。そこで、本研究では、マラリア高侵淫地であるアフリカとは流行程度の異なるマラリア低侵淫地のタイにおける SURFIN<sub>4.2</sub> 多型の様相を明らかにすることとした。

**対象と方法** : 1988年から1989年にかけてタイで採取し、培養株化した熱帯熱マラリア原虫30株、および、2003年と2005年に熱帯熱マラリア原虫患者から得た血液含有濾紙(2003年は21株、2005年は7株)からDNAを抽出し、SURFIN<sub>4.2</sub>の細胞外領域をコードする領域をPCR増幅した後、塩基配列を決定した。複数の配列が検出された際にはプラスミドにクローニングし、解析を行った。同義置換率と非同義置

換率の比較、また地域集団を対象とする Tajima テストおよび Fu and Li テストにより選択圧の有無を検討した。次に、組換え率や構造的・機能的制約を反映する連鎖不平衡について検討し、最後に、SURFIN<sub>4.2</sub> 多型に対する安定化選択の有無を検討するため、14 年間で SURFIN<sub>4.2</sub> アリル頻度分布が変化したかどうかを検討した。

**結果** :①SURFIN<sub>4.2</sub> の細胞外領域を多様性の程度、他の SURFIN 相同体との相同性を元に 4 つの領域(アミノ末端、システイン豊富領域、変異領域1、変異領域2)に分類した。②同義置換率と非同義置換率の比較、また地域集団を対象とする Tajima テストおよび Fu and Li テストにより、SURFIN 相同体間で多様性に富んだ変異領域1および変異領域2に正の選択圧を検出した。一方、システイン豊富領域は他の SURFIN 相同体と高い相同性を示し、共通の役割を持つ機能ドメインと考えているが、この領域に対する正の選択圧は検出されなかった。③1.5 kb 以上の距離にわたる強い連鎖不平衡を検出し、また、1988/1989 年に検出した 19 アリルのうち、7 アリルが 14 年後にも存在した。④SURFIN<sub>4.2</sub> のアリル頻度分布は 1988/1989 年と 2003 年の間で差はなく、頻度分布は 14 年間にわたり変化がないことが分かったが、選択圧に対して中立であると考えられる4つの遺伝子座についても、アリル頻度分布の差がなかった。

**考察** :SURFIN<sub>4.2</sub> の細胞外領域のうち、変異領域1と変異領域2に正の選択圧を検出したが、SURFIN<sub>4.2</sub> がヒトの血管内で免疫系にさらされる部位に発現していることを考えると、選択圧は宿主免疫である可能性が高いと考えた。一方、移動窓法により Tajima テストおよび Fu and Li テストを行うと変異領域1の中でもアミノ末端側は負の値を示すため、有意ではないが純化淘汰圧がかかっている可能性があると考えた。変異領域1が SURFIN<sub>4.2</sub> の機能にどのように関与しているのかは、今後の検証が必要である。検出された連鎖不平衡と 14 年間にわたって同じアリルが存在することは、タイにおける組換え頻度の低さで説明されうる。最後に、14 年間にわたる安定した SURFIN<sub>4.2</sub> のアリル頻度分布は、SURFIN<sub>4.2</sub> の多型が安定化選択で決められているという仮説には反しないが、中立の遺伝子座においても差がなかったため、さらなる検証が必要である。