

Ramona Florencia del Puerto Rodas 論文内容の要旨

主 論 文

Protective Human Leucocyte Antigen Haplotype, HLA-DRB1*01-B*14, against Chronic Chagas Disease in Bolivia

(和訳： HLA-DRB1*01-B*14 HLA ハプロタイプは慢性シャーガス病に対して抵抗性を示した)

(Florencia del Puerto, Juan Eiki Nishizawa, Mihoko Kikuchi, Yelin Roca, Cinthia Avilas, Alberto Gianella, Javier Lora, Freddy Udalrico Gutierrez Velarde, Sachio Miura, Norihiro Komiya, Koji Maemura and Kenji Hirayama)

(PLoS Neglected Tropical Diseases. Volume 6, Issue 3, e1587, 2012)

[6 ページ]

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

シャーガス病は、鞭毛虫類原虫であるクルーストリパノソーマ感染症である。吸血性昆虫であるサシガメが媒介し、ヒト以外の哺乳類にも感染する人獣共通感染症であるため、制圧が困難であり現在でもラテンアメリカを中心に800万人から1000万人が感染危険地域に在住しており、毎年10万人前後の感染者が出ていると推測されている。乳幼児の薬物治療はほぼ確立されているが、小児期以降の慢性感染者に対しては薬物の副作用が強くいまだ安全な治療薬は存在しない。感染後数年から数十年を経て感染者の約3-5割が心臓障害や巨大結腸症などの慢性シャーガス病を発症するが、その機序は不明である。病型を決定する宿主の遺伝要因を同定する目的で、心臓型、巨大結腸型、無症候型の3つの臨床型の慢性シャーガス病患者群のヒト白血球抗原(HLA)遺伝子領域多型を解析し病型との相関の有無を検討した。

対象と方法

ボリビア共和国サンタクルーズの共同研究機関で血清診断を行い抗体陽性と判定された慢性感染者を対象にさらに、心電図(ECG)検査及びバリウム注腸結腸X線検査を施行した。229人の慢性感染者のうち、ECG異常を認めた心臓型は31.4%、巨大結腸型は15.7%、いずれの臨床症状も示さない無症候型は58.1%であった。また、急性腹症などにより専門病院で巨大結腸の切除術を受けた62名の患者を対象者に含めた。

HLA 遺伝子領域の HLA-A、HLA-B、MICA、MICB、DRB1 および TNF アルファ・プロモーター領域の 6 つの遺伝子座を対象に塩基配列決定法、あるいは特異的オ

リゴプローブ法と既存のデータベースを用いて各対象者の対立遺伝子（アレル）を決定し統計学的な解析を行った。

結 果

HLA-DRB1*01 および HLA-B*14:02 のアレル頻度が、心臓型群あるいは巨大結腸型群、あるいはその両方を示す群では、無症候型群と比較して有意に低下していた。さらに対象集団では DRB1*0102、B*1402 および MICA*011 アレルの間に、強い連鎖不均衡(LD)が検出された。この集団に観察された HLA-DRB1*01 -B*14 -MICA*011 ハプロタイプは、慢性シャーガス病抵抗性と関連することが示された。

結 論:

慢性シャーガス病の抵抗性とHLA遺伝子領域遺伝子多型との関連が示された。

考 察

申請者は参考論文において、各病型とその患者が保有する末梢血の原虫のDNA多型との関連を検討し、原虫の特定の系統が病型に影響することがないことをすでに明らかにしている。本研究においては、同一の対象者を用いて、ヒト宿主側の遺伝要因の病型への影響をHLA領域多型を用いて解析し特徴的なHLAハプロタイプが慢性シャーガス病の発症を抑制している可能性を示唆することができた。

HLA遺伝子領域は広大でHLA-DRB1 および HLA-B 遺伝子間の 1270kb だけでも、60 を超える遺伝子が存在し、その一部であるクラス III 領域には、補体、熱ショック蛋白質、21-hydroxylase などの免疫応答に関連する遺伝子が多数存在する。それらの遺伝子のいずれかが責任遺伝子である可能性が高いので、その同定のためにはより詳細な遺伝解析が必要である。ここで示された抵抗性ハプロタイプを持つ対象者の免疫応答性についての更なる機能解析も今後の課題である。