

Omar Ahmed Din Hassan 論文内容の要旨

主 論 文

Genetic Susceptibility to Symptomatic Mild Malaria

症候性マラリアに対するヒトの遺伝的感受性

テーシス論文

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

アフリカサハラ砂漠以南の熱帯地域は熱帯熱マラリアの高度流行地であり、5歳以下の乳幼児の主要な死因となっている。ガーナ共和国は西アフリカの大西洋岸に位置し、本研究を開始した時点では、マラリアの高度流行地が国内に広く分布していた。一般的にこのような流行地でのマラリアは、無症候性のマラリア原虫血症患者と症候性の有熱マラリア患者が混在し、さらにその一部が高度の貧血や昏睡を伴う重症マラリアを発症するという複雑な病像を呈している。症候性と無症候性のマラリアの相違についてはその発症機序は明らかでなく、原虫あるいは宿主の病原性あるいは感受性の相違がこのような病型の発現に影響していると考えられている。

対象と方法

ガーナ共和国の西ダンメ地区アスツアレに在住する小学生429名を対象に1年半にわたるマラリアコホートを設定し、その期間内に発症する症候性マラリア(38度C以上の発熱、10,000以上の原虫血症)を2週おきにモニターし各個人の発症頻度を記録した。この期間中に3回の季節的な流行のピークを記録したが、対象とした小児の集団は最終的に発症した群と全く発症しなかった群の2群に分かれた。

これら感受性群と抵抗性群の各個人のDNAを抽出し、感受性を規定するかもしれない候補遺伝子として、抗体Fcガンマ受容体IIa遺伝子およびTLR9遺伝子を採用し、その遺伝子領域の多型についてDNA配列決定法を用いて解析し、検出された対立遺伝子(アレル)頻度の比較を行い、有意な感受性との相関の有無を検討した。

結 果

TLR9遺伝子についてはアミノ酸の置換を伴うSNPの遺伝子型による感受性との相関を観察したが、FcガンマレセプターIIa遺伝子多型との相関は認められなかった。疾患との相関はなかったものの、この地域のFcガンマレセプター遺伝子の主要なアレルをクローン化し試験管内で細胞内に遺伝子導入して発現させ、抗体との

結合性を観察すると明瞭な相違が認められた。

考 察

T L R 9 遺伝子あるいはFcγR1a 遺伝子多型と感染症感受性との相関に関するこれまでの研究を総合的に検討し、症候性マラリアの発症にかかわるこれら遺伝子産物の機能的な関連について考察した。後者においてはこの地域で初めて観察した挿入変異が一般的に感染症に不利に働くと考えられる他の変異を中和する方向の機能的な影響を与えている可能性についても指摘した。

長期間のコホート研究により、症候性マラリアの感受性集団を明確化しその遺伝的な特徴を明らかにすることができたので、これらの遺伝背景がより重症なマラリアに影響するのかについて患者対照法を用いてさらに追及する必要がある。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。