

Edelwisa Segubre Mercado 論文内容の要旨

主 論 文

HLA-A*33:01 as Protective Allele for Severe Dengue in a Population of Filipino Children

(和訳: フィリピンの小児デングウイルス感染症の重症化に、
HLA-A*33:01 アレルは防御的に働く)

(Edelwisa Segubre Mercado, Fe Esperanza Espino, Ma. Lucila M. Perez,
Josie M. Bilar, Jemimah Dawn P. Bajaro, Nguyen Tien Huy, Benilda Q. Baello,
Mihoko Kikuchi and Kenji Hirayama)

(PLoS One. 2015 10(2):e0115619. doi: 10.1371/journal.pone.0115619.)

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

デング熱はネッタイシマカが媒介するヒトに特有の急性ウイルス感染症で、熱帯地域を中心に近年急速に患者数が増加している。デング熱の症状は 38 度 C 以上の高熱、全身症状（骨痛、消化器症状、皮下出血など）であるが、患者の多くは発熱後 4-5 日程度で解熱し軽快する。しかし、発症した者の約 3 割では出血傾向や血漿の血管外漏出、血小板減少などの重症化が起こり、いわゆるデング出血熱という病態を呈する。さらにそのうちの一部は、解熱時に突然血管外漏出が進行し、あるいは消化管の大出血を起こしてショック状態となり、さらに DIC や多臓器不全などを併発して死に至ることもある。これまでの調査ではデング出血熱を発症した者の約 1 パーセントが死亡すると言われているが、このような重症化機序については未だ解明されていない。

対象と方法

2008 年から 2009 年にかけて、フィリピン共和国マニラの 2 つの病院をベースに患者対照研究を行った。いずれかの病院を来院し診断の確定した、5 歳から 15 歳までのデング熱患者 250 名、うち非重症化デング熱 94 名、ショックのないデング出血熱 34 名、デングショック症候群 122 名を対象とした。また同一地域の同年齢層で肺炎球菌ワクチンの臨床試験に参加した健常小児 250 名の血液を対照群として用いた。確定診断は

ウイルスの分離あるいは抗体検査により行い、臨床診断は 1997 年の WHO 診断基準により行った。全血から染色体 DNA を抽出後、HLA-A, B, DRB1 の 4 ケタのアレルタイピングをワンラムダ社のオリゴプローブ法により行った。各アレル頻度の偏りは χ 二乗検定により解析し、多数回比較の補正はボンフェローニ法により行った。

結 果

HLA-A*33:01 の頻度は重症型の Dengue 出血熱および Dengue ショック症候群のいずれにおいても健常対照群に比して顕著に低下していた。(DHF/ DSS; $P_c=0.0016$, DSS ; $P_c=0.0032$) このアレルはアジア地域の住民の間ではよく見られる頻度の比較的高いアレルであり、すでにベトナムの大規模な研究においても同様の抵抗性を示している。今回フィリピンにおいても同様の関連が示されたことから、Dengue ウイルスの血清型や民族差を越えてこのアレルが重症化に抵抗性を示すことが明らかとなった。

考 察

抵抗性の HLA クラス 1 アレルが確認されたことは、ウイルス抵抗性に関与する細胞障害性 T 細胞の誘導能に HLA 多型が直接影響している可能性を示唆している。今後このアレルを持つ患者における細胞障害性 T 細胞の機能解析やクローンサイズの解析を行うと共に、*in vitro* 抗原提示能測定系や、動物モデルを用いて T 細胞型の Dengue ワクチンの開発へと発展させる予定である。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。