

審査の結果の要旨

氏名 清水 華

本研究は、マラリアの蔓延地域で観察される無症候性マラリアを検出し、マラリア耐性の免疫および遺伝特性を明らかにするため、インドネシア・スンバ島の一村落において行われたフィールド調査と血液分析により、マラリア耐性における免疫防御因子の探索、マラリア抵抗性遺伝子の寄与について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マラリア症状を呈さない住民から熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) および三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*) を PCR 法により検出した結果、マラリア原虫保持者の頻度は 12% で、無症候性マラリアの存在が確認された。マラリア感染者の地理的な分布を調べたところ、集落ごとで異なり多様性を示していた。空腹時血糖、ヘマトクリットの測定結果から対象者がマラリア感染による低血糖、血球減少による貧血を呈していないことが示された。マラリア感染率は 10 代の年齢層で高く、年齢の上昇に伴い感染率が低下していた。
2. 原虫が検出された検体について定量的 PCR 法によりそれぞれの原虫の相対量を算出した結果、低年齢で保持する原虫量が多いことが明らかとなった。子供の感染率が高かった結果と合わせ、低年齢で原虫が存在しやすい可能性が示唆された。
3. マラリア原虫保持者のうち、*P. falciparum* と *P. vivax* の双方を同時に保持している対象者が 36.4% 存在し、定量的 PCR 法により、2 種類の原虫を保持している対象者の原虫量は *P. vivax* だけを保持している対象者の原虫量に比べて多いことが明らかとなった。2 種類の原虫を同時に保持することが、原虫の生存に有利に働き、特異な防御免疫ももたらしている可能性が示唆された。
4. 血清中サイトカイン IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ を定量した結果、原虫保持者において IL-6、IL-10 がコントロール群に比べ高値で、一方 TNF- α 、IFN- γ は差異が認めら

れなかった。*P. falciparum* と *P. vivax* のどちらの原虫量も IL-10 と正の相関を示したことから、マラリアの発症を引き起こさず無症候を保つ免疫防御因子として、抑制性サイトカイン IL-10 がその役割を担っている可能性が示唆された。

5. マラリアに抵抗性を示すことで知られる赤血球症について、グルコース 6 リン酸脱水素酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase: G6PD) の酵素活性を調べたところ、G6PD 欠損の頻度は 7%、また東南アジア型卵形赤血球症 (Southeast Asian Ovalocytosis: SAO) の責任遺伝子である赤血球バンド 3 遺伝子の 27 塩基対欠損を PCR 法によりスクリーニングしたところ、SAO が 14% の頻度で検出された。どちらの赤血球症もマラリア原虫保持者において検出され、マラリア不顕感染の有無には影響していなかったが、保持する原虫量はこれらの赤血球症を持たない対象者に比べて低いことが明らかとなり、不顕感染への寄与が考えられた。
6. 遺伝適応の世代間継承に関して家系分析を行った結果、G6PD 欠損と SAO の頻度に村内の異なる血縁集団間で有意な差異が認められた。また、*p53* 遺伝子のコドン 72 多型のスクリーニングの結果、Pro 対立遺伝子のホモ接合体でマラリア原虫量が少なく、胎生期に Pro 対立遺伝子の母系遺伝系が選択されている可能性について仮説が検証された。

以上、本論文はマラリアの蔓延する地域でのフィールド調査に基づく詳細な家系データおよびマラリア罹患の縦断的観察と、採取した血液の横断的分析の両面から、無症候性マラリアの特性を明らかにした。本研究は、これまでのマラリア罹患者を対象とした病態形成機構に関する研究とは対照的に、症状を抑えることのできるマラリア不顕感染の耐性メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。