

## 【課程? 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 リカ ユリウランダリ

本研究では、インドネシア国で最大の民族集団であるジャワ人を対象とした結核に対する宿主感受性の遺伝学的研究を行った。関連解析に先立ち、この集団と他のアジア系集団との間の遺伝的類似性を、ヒト白血球抗原 (HLA) の遺伝子多型を用いて解析した。関連解析では、候補遺伝子アプローチと他の東南アジア民族集団で報告された連鎖解析の結果に基づいた領域の高密度関連解析の二つのアプローチを用いた。これらから、以下の知見を得た。

1. ジャワ人 (インドネシア) と他のアジア系集団との間の遺伝的類似性を高密度 PCR-Luminex 法によって、HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1 のアレル頻度及び2つもしくは3つのHLA 遺伝子座のハプロタイプ頻度を用いて検討した。HLA のアレル頻度とハプロタイプ頻度から、更に系藤樹と主成分分析の結果、ジャワ人 (インドネシア) は、他の東アジア系集団の南部のグループ、特に東南アジア系集団と遺伝的類似性が存在することを示した。
2. ジャワ人 (インドネシア) の結核患者群 257 名 (新規診断患者 216 名、再発患者 41 名) と対照群 263 名を用いた関連解析では、HLA-A、HLA-B、HLA-DRB1 のアレル及びハプロタイプと結核の間に弱い関連があった。このうち、最も強い関連は、結核再発患者において HLA-B\*18:02 の単一アレルの関連解析及び二因子分析で観察された。二因子分析では、HLA-B\*18:02-HLA-DRB1\*12:02 ハプロタイプの存在が、結核再発の感受性と関連していた。一方、HLA-B\*18:02 の非存在かでは、DRB1\*12:02 アレルは、結核再発に抵抗性と有意な関連を示した。このことは、HLA-B\*18:02 アレルの強い感受性効果が、DRB1\*12:02 アレルの抵抗性効果をマスクしていると示唆された。
3. 最後に、ジャワ人 (インドネシア) の患者群 275 名 (若年発症患者 155 名、晩発症患者 120 名) と対照群 250 名を用いた結核弱年発症候補領域である 20p13-12.3 領域の高密度関連解析では、Oxytocin (OXT) 遺伝子とArginine Vasopressin (AVP) 遺伝子領域に位置する2つの SNP が、多重検定補正後も若年発症群で有意な関連を示した。2つの SNP から構成される2遺伝子座ハプロタイプ解析では、結核とより強い関連を示した。一方、晩発症患者群では有意な関連は示さなかった。このことは、OXT-AVP 遺伝子領域の変異が、遺伝子の活性を上昇させ、海馬-下垂体-副腎軸(HPA-axis)を活性化させる。その結果、糖質コルチコイド産生を増加させるとともに、Th1 細胞からTh2 細胞へ免疫学的バランスをシフトさせることで、個人の結核菌感染への反応能の低下を招き、若年時の結核感受性に影響を与えることが示唆された。

以上、本論文で得られた遺伝学的研究の成果は、インドネシア国における今後の遺伝学的研究にとって重要であり、更に、高密度関連解析では、有意な関連を示す遺伝子を新たに見だしその結果、更なる機能解析研究が必要であるものの結核発症の病因の理解に貢献し、その克服につながる治療戦略の端緒を示すことが出来た。従って本論文は学位の授与に値するものと考えられる。