

氏名(生年月日)	マウリ ジョ ジョ メ ニ ヨ Mawuli DZODZOMENYO
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2314 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	IL4 polymorphisms and IgE levels on malaria-endemic islands in Vanuatu (ヴァヌアツのマラリア流行島嶼における IL4 多型と IgE 濃度)
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 75 巻 第 3・4 号 82-89 頁 2005 年
論文審査委員	(主査) 教授 小早川隆敏 (副査) 教授 内山 竹彦, 高崎 健

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

血中 IgE 上昇に帰結する IL4 プロモーターの遺伝的変異がマラリアに対する感受性と相関することを, アフリカの高度マラリア流行地域における最近の研究は示唆している. ヴァヌアツは南西太平洋メラネシアに属し, 不安定なマラリア流行が続く. 当地においてはこれまで島毎のタラセミア, G6PD 欠損症等赤血球異常症頻度がマラリア流行と相関することが見出されている.

本研究ではヴァヌアツのマラリア流行度が異なる 3 島嶼住民集団における IL4-590 および +33 塩基変異対立遺伝子頻度を解析し, それらの血中 IgE との相関を検討した.

〔対象および方法〕

3 島嶼は中等度のマラリア流行が続く Malakula, 中等度の流行だが対策が功を奏している Aneityum およびマラリア流行がない Futuna である. これらの島嶼一般住民を対象とした malariometric survey より得られた濾紙指頭血サンプルから抽出した DNA において, IL4-590 (n=878) および +33 遺伝子型 (n=750) を PCR およびシーケンス法により解析した. また Aneityum および Malakula の 319 サンプルについては, 血中総 IgE および熱帯熱マラリア原虫特異的 IgE 濃度を ELISA 法により解析した. 後者においては培養系 (F32) より調整した粗抗原を使用した.

〔結果〕

IL4 プロモーター領域変異対立遺伝子頻度はこれら 3 島嶼間において C-590T が 0.27~0.39, C+33T が 0.39~0.48 の範囲で変動した. 両対立遺伝子間には顕著な連鎖不均衡が認められた ($p < 0.001$). これら両変異対立遺伝子とも Aneityum においては Futuna より高い頻度で認められた ($p < 0.05$). さらに Aneityum においては IL4+33 位における変異対立遺伝子の存在する群における血中熱帯熱マラリア原虫特異的 IgE 濃度は有意 ($p < 0.05$) に上昇していた. しかしながら, これらの関係は Malakula においては認められなかった.

〔考察〕

本研究はメラネシア地域における IL4 プロモーター領域変異遺伝子頻度に関する最初の報告である. 見出された変異対立遺伝子頻度はこれまで報告されている, 一般に高い東アジア住民集団と低いヨーロッパ住民集団の中間に位置する値であった.

さらに Aneityum においては遺伝子変異と特異的 IgE 上昇との有意な相関を認め, これまでのアフリカにおける報告を裏付けるかたちで IL4 多型がマラリア病形に関する遺伝的因子の一つであることが示唆された. Aneityum においては 1991 年の対策開始以来マラリア流行が極めて低く抑えられており, この Malakula との流行状況の違いが, 遺伝子変異と IgE 濃度の関係の両者の違いに影響を与えていると思われる.

本研究は一般住民を対象に行われたが、今後有症さらには重症マラリア患者における当該遺伝子変異の意義について検討が必要であろう。

〔結論〕

メラネシアに属するヴァヌアツ島嶼住民における IL4 プロモーター領域変異遺伝子頻度は東アジアおよびヨーロッパにおける値の中間に位置していた。一島においては遺伝子変異と熱帯熱マラリア原虫特異的 IgE 上昇との有意な相関を認め、IL4 多型がマラリア病形に関する遺伝的因子の一つであることが示唆された。

論文審査の要旨

ヴァヌアツ国のマラリア流行度が異なる 3 島嶼住民集団における IL4-590 および +33 塩基変異対立遺伝子頻度を解析し、それらの血中 IgE との相関を検討した。

その結果 IL4 プロモーター領域変異対立遺伝子頻度は、対象 3 島嶼間において C-590T が 0.27~0.39, C+33T が 0.39~0.48 の範囲で変動し、両対立遺伝子間には顕著な連鎖不均衡が認められた ($p < 0.001$)。これら両対立遺伝子とも中等度の流行があり、対策が功を奏している Aneityum 島においては流行のない Futuna 島より高い頻度で認められた ($p < 0.005$)。さらに Aneityum においては、IL4+33 位における変異対立遺伝子の存在する群における血中熱帯熱マラリア原虫特異的 IgE 濃度は有意 ($p < 0.05$) に上昇していた。他方、中等度のマラリア流行が続くが対策が効果的に実施されていない Malakula 島においては認められなかった。