

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
分担研究報告書

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカ マラリア根絶可能性
に関する研究

研究項目：ヒト赤血球異常症

分担研究者 平山謙二
長崎大学熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野 教授

研究要旨

アフリカケニア共和国ニャンザ県の島嶼地区におけるマラリア撲滅のためのプログラムの妥当性を検討するために、対象地域での遺伝背景の解析を行った。本研究は対象地域住民のマラリア検診時に行ったX連鎖伴性劣性遺伝様式の遺伝疾患グルコース6リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損症の血液検査の結果を参考に、患者に特有な遺伝子変異の解析を行っている。疾患遺伝子の変異は人類集団において一定したものではなく、酵素活性もタイプにより異なることが知られている。解析は遺伝子の変異が特にアフリカ地域で広く報告されている202G, 376Aの2つのSNPを対象とした。昨年度のG6PD欠損症患者検体に続いて、現在は98名の酵素欠損患者、252名の正常住民の検体の解析をおこなっている。本年度はこのうち男性検体（酵素欠損患者25名、正常住民51名）の解析結果について報告する。

A．研究目的

グルコース6リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損症は世界的に頻度の高い遺伝病で、マラリア抵抗性と関係していると考えられている。酵素自体はペントースリン酸経路の第一酵素で、オキシダントやグルタチオンによる酸化ストレス防御反応において、重要な機能を有している。赤血球内では抗酸化作用を有する経路はこれしかいないため、G6PD欠損症では種々のストレスで重篤な溶血を引き起こす。特に抗マラリア薬であり今回のプログラムで用いられる予定のプリマキンに対する耐容性が低く用量によっては重篤な溶血反応を引き起こすことが知られている。そこでこの遺伝子異常の頻度を事前に調査することが治療プログラム策定に必要である。

B．研究方法

島嶼地区におけるマラリア撲滅プログラムの対象者のマラリア検診時に、血液サンプルから検査キットを用いてG6PD活性を測定した住民のうち、本年度はX染色体を一本持つ男性を対象にDNAを抽出し、PCR法により既に報告のある遺伝子領域のDNA断片を増幅し、制限酵素多型解析法(RFLP)により変異の有無を判定した。

(倫理面への配慮)

本研究についてはすでにケニア中央医学研究所(保健省)および長崎大学熱帯医学研究所の倫理委員会での審査を受け、承認を得

ている。

C．研究結果

G6PD*A-タイプの変異(202G/376A)がほぼすべての異常症患者で認められた。これに対してG6PD活性が正常な男性では大部分が、変異の無いG6PD*Bタイプ(202A/376G)であった。しかしそれぞれ5-10%のこれに該当しない症例が存在していた。

D．考察

G6PD*A-は202A,376Gの2か所に変異が認められるタイプであり、酵素活性が8-20%に低下し欠損症を呈すると考えられている。しかし今回5.9%(51例中3例)の症例で活性の75%以上が維持されていた。またG6PD*Bタイプの12%(25例中3例)の症例がG6PD活性の著しい低下を認めた。この結果は202A,376G以外にG6PD活性に重要なSNPが存在する可能性を示唆するものである。

E．結論

G6PD活性がどの程度202A/376Gにより規定されるか、またその他のSNPの関与について、更なる検討を行う必要が有る。その際、Heterozygousが存在しうる女性サンプル用いてより詳細な検討を行う予定である。

F．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし