

論 文 要 旨

論 文 題 目

Polymorphisms of cytochrome *b* gene in *Leishmania* parasites and their relation to types of cutaneous leishmaniasis lesions in Pakistan

(リーシュマニア原虫のチトクローム *b* 遺伝子多型とパキスタンにおける皮膚型リーシュマニア症病変との関係)

氏名 Chomar Kaung Myint



【 目的 】

リーシュマニア症の臨床的および疫学的特徴は、その病因であるリーシュマニア原虫種や原虫株によって決定されると言われている。我々は、パキスタン在住の皮膚リーシュマニア症（「リ」症）患者の皮膚病変からリーシュマニア原虫のシトクロム *b* 遺伝子（*cyt b*）を検出して原虫種の同定を行い、原虫種の地理的分布および臨床的皮膚症状との関連を知ることを目的として本研究を行った。

【 方法 】

2003年から2005年までパキスタンの高地域（クエッタ都市、Balochistan行政区）と低地域（Sindh州およびBalochistan行政区の都市/村）の69例の皮膚病変をもつ患者を対象にした。原因原虫の検出・同定は皮膚病変部からDNAを抽出し、PCR法およびdirect sequencing法で行った。同定された原虫種と「リ」症の臨床病型および地理的分布を比

較・検討した。

【結果】

高地域では、21例中16例(76.2%)が *L. (L.) tropica*、5例(23.8%)が *L. (L.) major* の感染であり、低地域では48例中47例(97.9%)が *L. (L.) major*、1例(2.1%)が *L. (L.) tropica* の感染と確認された。また、*L. (L.) major* の *cyt b* 遺伝子を解析した結果、タイプ I が52例中45例(86.5%)、タイプ II が6例(11.5%)、タイプ III が1例(2%)の異なった塩基配列が示された。

以上の結果から、両原虫種の分布は異なった高度で統計学的に有意の差があることが分かった。また、*L. (L.) major* には3型の *cyt b* 遺伝子多型が存在することが確認された。しかし、これら原因原虫種と臨床的な皮膚症状との間には関連がないと考えられた。

【考察】

リーシュマニア症(「リ症」)はサシチョウ

バエが媒介する人獣共通疾患で、その病型は内臓型、粘膜皮膚型、皮膚型に大別される。旧大陸のパキスタンの皮膚型「リ症」(CL)の原虫種は、*L.(L.)tropica* と *L.(L.)major* の2種と報告されており、従来 *L.(L.)tropica* による CL は urban あるいは dry type と称され、*L.(L.)major* による CL は rural、wet type と言われている。しかし、我々が得た結果は、原因原虫と皮膚病変の間には従来言われてきたような関連がなく、かつ高度あるいは地域によって原虫種の分布が異なることを示した。さらに *L.(L.)major* の *cyt b* 遺伝子に3タイプが存在することを初めて見いだし、パキスタンにおける「リ症」に新たな知見を加えた。また、我々が行っている「リ症」の確定診断のための PCR 法はフィールドへの臨床応用が可能であることが分った。

平成 19 年 12 月 27 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏 名	Chomar Kaung Myint
論文審査委員	審査日	平成 19 年 12 月 27 日		
	主査教授	佐藤 良也 (印)		
	副査教授	-1- 川 由 英 (印)		
	副査教授	成島 研二 (印)		

(論 文 題 目)

Polymorphisms of cytochrome *b* gene in *Leishmania* parasites and their relation to types of cutaneous leishmaniasis lesions in Pakistan

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

世界的規模で分布するリーシュマニア症はリーシュマニア原虫によって起こり、その病型は皮膚型、粘膜皮膚型、内臓型に大別されている。そして原因原虫種と臨床病型、予後が相関することが本症の特徴である。本研究は旧大陸のパキスタン共和国に在住する皮膚型リーシュマニア症と診断した皮膚病変から原虫由来の *cyt b* 遺伝子断片を PCR で増幅し、その塩基配列を決定することにより、原因リーシュマニア原虫種を同定、原虫種の分布と皮膚症状の関連を調べることを目的とした。

2. 研究内容

方法はパキスタンのクエッタ周囲の山岳地域、バロチスタン州の砂漠地域そしてインダス川流域に在住する皮膚型リーシュマニア症と診断した 69 名の患者を対象にした。原因原虫種の同定は、生検皮膚病変から genomic DNA を抽出し、それを鋳型にしてリーシュマニア原虫 *cyt b* 遺伝子に特異的な primer で PCR を行い、増幅した DNA 断片を direct sequencing 法でその塩基配列を解析することにより原因原虫種を同定した。さらに従来記載されている皮膚病変の特徴からその臨床分類に従って wet type、dry type、mixed type (wet and dry type) に分けて原因原虫種との関連を検討した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

その結果は、標高 1,600-1,800m の山岳地域在住の患者 21 例のうち *Leishmania tropica* (*L. (L.) tropica*) の原虫によるものが 16 例 (76,2%)、*L. (L.) major* によるものが 5 例 (23,8%) であった。一方、標高約 100m の砂漠などの平地在住患者 48 例のうち 47 例 (97,9%) が *L. (L.) major* であり、1 例 (2,1%) が *L. (L.) tropica* によるものであった。また、*L. (L.) major* の *cyt b* 遺伝子の塩基配列を解析した結果、*L. (L.) major* には 3 型の遺伝子多型 (type I : 45 例、type II : 6 例、type III : 1 例) があることがわかった。以上のことからパキスタンにおける皮膚型リーシュマニア症の原因原虫種には標高による地理的分布に特徴があることが分った。

さらに臨床症状と原因原虫種の関連をみると、dry type では 6 例 (38%) が *L. (L.) tropica*、10 例 (62%) が *L. (L.) major* であり、wet type では 9 例 (21%) が *L. (L.) tropica*、33 例 (79%) が *L. (L.) major* であった。また、mixed type (dry & wet type) では 2 例 (18%) が *L. (L.) tropica*、9 例 (82%) が *L. (L.) major* であった。以上のことから、臨床症状と原因原虫種との関連については、従来言われたような皮膚症状と原因原虫種に關係があるとする説を裏付ける結果ではなかった。

3. 研究成果の意義と学術的水準

パキスタン共和国における皮膚リーシュマニア症患者の原因原虫種の同定には *cyt b* 遺伝子で可能であることを示した。同国の原虫種の地理的分布は、標高差に関連があることがわかり、また *L. (L.) major* の *cyt b* 遺伝子には 3 型の遺伝子多型があることが示された。さらに皮膚症状と原因原虫種の間に関連はないことが示唆された。これらの結果は、リーシュマニア症について新たな知見を加えるものであり国際的にも高く評価される報告であると判断された。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。