

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 鄭 懷 穎

本研究は2つに分けられている。研究1は日本人・韓国人とアメリカ先住民から検出された MY 型 JCV の間の系統解析を試みたものである。研究2は JCV の宿主個体内変異と個体間の伝播の解明を試みたものである。以上2つの研究から下記の結果を得ている。

- 1、日本人、韓国人、アメリカ先住の尿から MY 型 JCV 全長 DNA をクローニングし、その全長塩基配列を決定した（計 26 個）。これらの全長配列の系統解析の結果により、MY 型 JCV の大部分は 7 クラスター（MY-a～MY-g）に分かれた。各クラスターに対するブートストラップ確率（BP 値）はいずれも高かった（96～100%）。MY-a と MY-b は日本、韓国からの株のみを含んだ。MY-c は主にメキシコ先住民からの株を含んだ。MY-d は Navaho 族からの株のみを含んだ。MY-e は主にグアテマラ先住民からの株を含んだ。MY-f はペルー先住民からの株のみを含んだ。MY-g は主にカナダ先住民からの株を含んだ。
- 2、MY 型 JCV がいくつかのヒト集団に特異的なサブクラスターに分かれることが示唆されている。この結果と以前の知見（JCV は主に親から子へ伝播すること、各 JCV ゲノム型はほぼヒト集団の分布に対応した分布域を持っていること）によって、JCV はヒト集団と共に進化してきたことが示唆された。
- 3、アメリカ先住民は Amerind、Na-Dene、Eskimo-Aleut という 3 語族に分類される。Amerind と Na-Dene が持っている JCV は MY 型であることが本研究で明らかにされた。一方、杉本らの研究により、Eskimo-Aleut は EU-a を持っていることが明らかにされた。同じ型 JCV を持っている Amerind と Na-Dene は区別されないことが示された。一方、全く違う型の JCV を持っている Amerind/Na-Dene と Eskimo-Aleut は明瞭に区別されることが示された。
- 4、宿主個体内での変異 JCV 株の出現と変異株の次世代個体への伝播がどのくらい

の頻度で起きるかを解明するために、JCV が親から子へ伝播したと思われる親子のペア（5 家族）を検討した。その結果、5 家族のうち 4 家族の親と 3 家族の子で、塩基置換または再編成有する株（変異株）が検出された。5 家族のうち 4 家族で原株が子供に伝播し、1 家族で変異株が子供に伝播した。以上の結果から、宿主個体内で持続感染している JCV 株（原株）から時として変異株が出現すること、原株が次世代へ伝播する場合と変異株が次世代へ伝播する場合があるが、原株が伝播することが多いと示された。

- 5、また、一症例ではあるが、PML 患者の中枢神経系における JCV DNA の変異についても検討した。PML 患者の脳の 3 領域（後頭葉、小脳、脳幹）からクローニングされた多数のクローンの塩基配列を解析した。その結果、(1) 脳から 5 つの再編成型調節領域（I～V）が検出された。(2) 少数の例外を除いて、調節領域の配列が違ってても、コード領域の配列は全く同じであった。(3) 同じな調節領域を持つ JCV DNA のコード領域の塩基配列は異なる領域でも完全に一致した。この結果から、JCV が原型から PML 型へ変化する過程でも、JCV 感染が中枢神経系で拡大する過程でも、JCV ゲノムのコード領域にはほとんど変異が起きないことが示された。

以上、本論文では、日本人・韓国人とアメリカ先住民から検出された MY 型 JCV 株の間の系統解析により、MY 型 JCV の進化パターンを明らかにした。また、今まで未知に等しかった、JCV の進化ステップの一部（宿主体内で変異株が出現し、その一部が次世代へ伝播すること）を明らかにした。さらに、PML 型 JCV のコード領域は安定であることを明らかにした。本論文の研究は JCV の進化と伝播の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。