

論文内容の要旨

論文題目

Genomic diversity of human and macaque lymphocryptovirus

(ヒト及びマカク由来ガンマヘルペスウイルスのゲノム多様性)

氏名 セーチャン ヴァンナラ

ヘルペスウイルスの一員であるエプスタイン・バールウイルス (EBV) は、Lymphocryptovirus 属に分類され、世界中でおよそ 90% 以上の人々が感染していると推定されている。EBV のゲノムには、85 種類以上の遺伝子がコードされているが、その中でも特に Latent membrane protein 1 (LMP1) という遺伝子は、様々な悪性疾患に関わっていることが知られている。LMP1 遺伝子の塩基配列には、地理的に異なる集団間で差異がみられる。LMP1 の配列から、東南アジアの人に分布する EBV は、パプアニューギニア、アフリカ、及び、オーストラリアの人に分布する EBV とは別の系統に分類され、ウイルスの進化には宿主であるヒト集団の拡散と移住が強く関わっていると考えられる。

本研究では、まず、EBV の LMP1 の C 末端の配列を解析することで、タイの少数民族における EBV の多様性を研究した。東南アジアの 14 民族を対象に、343 の LMP1 配列を解析した。その結果、B98-5、China 1、China 2、Mediterranean (Med) の 4 つの既知の系統に加え、Southeast Asia 2 (SEA 2) と命名した新たな系統がタイに存在していることを明らかにした。China 1 は、Lisu 族、Shan 族、南タイ人、北部マレーシア人で高頻度に分布していた。一方、China 2 は、Akha 族、Hmong 族、中部タイ人、北部マレーシア人で高頻度に見られた。また China 2 の頻度分布は、タイ中央部と南部では有意に異なっていた ($p=0.006$)。新た

に見いだされた SEA2 は、タイ北部、及び、南部の少数民族だけでなく、北部マレーシアやインドネシアのスンバ島でも広く検出されたことから、東南アジア特有の系統であると考えられた。これらのことは、ある集団におけるウイルスの亜系の分布は、その集団が他集団に対し、閉鎖的であるか開放的であるかによってその分布特性が異なることを示している。すなわち、より閉鎖的集団ではそのウイルスの亜系の多様性は乏しくなっていた。一方、検索した諸集団をその使用言語によって分類し、分布する EBV の系統を調べたところ、オーストロ・タイと他の語族間で SEA2 の分布が異なっていることがわかった ($p=0.0001$)。

続いて、EBV 関連性東南アジア T 細胞症候群の患者を対象に LMP1 の系統を調べた結果、新たな系統である Southeast Asia 1 (SEA 1) が同定された。SEA1 はタイ南部でのみ存在が確認され、特に患者での検出頻度が有意に高いことを明らかとなった ($p=0.025$)。また患者において、Med が検出された場合は有意に予後が悪いこともわかった ($p=0.029$)。これらのことは LMP1 の系統は、単に地理的な分布特性を示すばかりではなく、EBV 関連疾患の発症にも関与していることを示していた。

EBV に近縁な Lymphocryptovirus 属の γ ヘルペスウイルス(LCV)には、ニホンザルやアカゲザル、ヒヒ、オランウータン、ゴリラ、チンパンジー等、ヒトを除く旧世界の霊長類を自然宿主としているものも存在する。そこで、ヘルペスウイルスの系統関係を知る上で有用な遺伝子と考えられる、糖タンパク B (gB) 遺伝子の配列を同定、比較することで、地理的に隔離されている複数のニホンザル集団間の LCV の系統関係を調べた。まずニホンザル LCV における全 gB 遺伝子配列 (2595 塩基) を決定した。さらに各々のニホンザル集団から検出される LCV の系統を比較した結果、宿主であるニホンザルの地理的な分布が、LCV の gB 遺伝子の系統と強く関連していることが明らかにされた。

本研究は、タイの少数民族、及び、EBV 関連性東南アジア T 細胞症候群患者を対象として、EBV の遺伝的多様性、分布、及び、疾病リスクを検証した初めての研究である。本研究により、EBV の系統はタイの人々の地理的・民族的背景の影響を受けていること、さらに EBV の

系統がある種の疾病の要因になっていることが示唆された。また LMP1 系統によって、感染しやすい細胞の傾向や疾病リスク、予後に違いが見られることも明らかにした。加えて、本研究は、ニホンザルの LCV 遺伝子の多様性を調べた初めての研究でもあり、ニホンザルの LCV を研究することは、LCV の病原性研究に重要なだけでなく、ホミニゼーションの視点から EBV とヒトの関係を理解するための動物モデルとしてニホンザルを位置づけることにも繋がると期待される。