

論文審査の結果の要旨

氏名 Saechan Vannarat

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。85 種類以上の EBV 遺伝子の中でも特に 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。また、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。アジアの人類集団では EBV の LMP1 の C 末端の配列を、一方、ニホンザルに感染する近縁ウイルスではグライコプロテイン B の配列を解析して得られた知見をまとめたのが本論文である。

本論文の主文は 4 つの部分から構成されている。第 I 部で研究全体の背景の説明と位置づけがなされ、第 II・III 部に研究成果が提示され、第 IV 部が全体のまとめに充当されている。

第 I 部では、研究対象とした EBV が属するヘルペスウイルスに関する情報が要約され、EBV の属性・ゲノム・疾病との関連、についてこれまでになされてきた研究を中心に本研究の背景が紹介されている。

第 II 部の第 1 章では、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 の多様性を検索した。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 SEA 2 は、タイの少数民族だけでなく、マレーシアやインドネシア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。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 SEA 2 の分布が異なっていることがわかった ($p=0.0001$)。このようにウイルスの系統と人類学領域を融合させる試みは高く評価された。2 章では、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) を同定した。SEA 1 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にした ($p=0.025$)。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 ($p=0.029$)。LMP1 の系統と感染する細胞の種類にも言及できたことは、医療分野への応用という点で期待される。

第 III 部の第 3 章では、EBV に近縁な霊長類の Lymphocryptovirus 属の γ ヘルペスウイルス(LCV)に着目した。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 (2 5 9 5 塩基) を決定し、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を明らかにし、ウイルスの情報をサル集団の分化・移住研究に適用しうることが示された。

以上より、本論文では、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を惹起したり予後影響することが示唆された。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、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。

本論文は石田貴文他との共同研究に基づいている。石田は指導教員として、その他の共同研究者は試料・抗体提供者の立場から共著者として参画している。本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこない、その論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士 (理学) の学位を授与できると認める。