

審査の結果の要旨

氏名 顔 海念

本研究は、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) 遺伝子型の臨床病態との関連及び CMV の多型のある遺伝子間の連鎖や組換えを明らかにすることを目的としている。健常者を含む 64 人の日本人小児から得た CMV 臨床株について、多型がありかつ重要だと思われる 6 遺伝子(gB, gN, gO, gH, UL144, UL149)の高変異領域の塩基配列を解析し、下記の結果を得ている。

1. 本研究対象者の CMV 遺伝子型の分布パターンを過去の内外の報告と比較することで、その疫学的類似点と相違点が示唆された。後天性感染群で検出された全ての遺伝子型が、先天性感染群でも検出されたことから、いずれの遺伝子型の組合せをもった CMV 株も母体から胎児に感染し神経学的障害を引き起こすことが可能であると考察された。
2. 後天性感染群よりも先天性感染群 ($p<0.05$)、特に難聴症例群 ($p=0.009$) では gB3 遺伝子型の割合が有意に高いことが示された。gB 以外の遺伝子については、先天性感染群に対し有意な分布の偏りは認められなかった。本研究により、gB3 型株はより胎児に感染しやすい傾向が示唆された。
3. 先天性感染群において、gB 遺伝子型と尿・乾燥臍帯のウイルス DNA 量との間に相関は認めなかった。
4. 多型のある遺伝子間の相関を検討し、既に欧米株で報告されている gN、gO 遺伝子間の連鎖を日本人由来の株についても認めた。また、新しい gN4-gO5 連鎖群を同定した。さらに gN、gO 遺伝子型に gH 遺伝子型も連鎖していることを明らかにした。
5. アミノ酸コドンに基づき非同義置換と同義置換解析を行ったところ、gN、gO、gH 遺伝子の高変異領域で淘汰選択が起こった可能性を示した。しかし、gN-gO-gH 連鎖群の中での淘汰選択または自然選択の対応した関係を見出すことができなかった。従って、遺伝子型の連鎖が淘汰選択によっては解釈できず、むしろ CMV 本来の塩基配列を維持する傾向にあると考えられた。
6. gO-3'末端上流 200bp 近傍で相同組換えが発生したことが確認できた。gN-gO-gH 遺伝子型の連鎖群に分類できなかった少数の株について、相同組換えがその一因として解釈できるものと考えられる。

以上、本論文は CMV 臨床株をウイルスゲノムの 6 遺伝子(gB, gN, gO, gH, UL144, UL149)の高変異領域の解析から、同定した遺伝子型の中でいずれの遺伝子型の組合せをもった CMV 株も母体から胎児に感染し、神経学的障害を引き起こすことが可能であることを示し

た。特に、gB 遺伝子型と臨床病態との間に有意な相関が示唆された。本研究により初めて、gN、gO、gH の 3 遺伝子間で型連鎖があること、gO 遺伝子内で相同組換えが起こった直接的証拠が示された。本研究は CMV 遺伝子型と臨床病態の関連及び CMV 遺伝子間の連鎖・相同組換えに関する知識と理解をより深めることに重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。