

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	川崎 純菜
論文題目	脊椎動物のゲノムに存在するボルナウイルスの分子化石を用いた古ウイルス学研究		
(論文内容の要旨)			
<p>私たち生物のゲノムには、進化過程に感染したウイルスに由来する遺伝配列、内在性ウイルス様エレメント、が多数存在している。本論文は、公共のゲノムデータベースを用いて、RNA ウイルスであるボルナウイルスに由来する内在性ウイルス様エレメント (Endogenous bornavirus-like elements: EBLs) を網羅的に検索し、バイオインフォマティクス解析を行なうことで、太古におけるボルナウイルスの感染年代、流行時期、そして宿主域に関して推定を試みたものである。</p> <p>申請者は、まず 969 種の真核生物のゲノム情報から、ボルナウイルス科に属するウイルスと相同性を持つ遺伝配列を網羅的に探索した。また、検出された配列の再構築を行うことで、総計で 1,465 の EBL 配列を 131 種の脊椎動物において同定した。解析の結果、同定された EBLs のうち、半数以上がこれまでには検出されていなかったものであることが明らかとなった。さらに申請者は、EBLs を有する近縁種間での遺伝子オーソロジー解析を実施することで、それぞれの EBLs の各系統ゲノムへの挿入時期を推定した。その結果、ボルナウイルス感染は古くは約 1 億年前の白亜紀において、北方真獣類の共通祖先で発生していたことが明らかとなった。また、それ以降も多様な哺乳動物の系統で異なる属に属するボルナウイルスの感染が頻繁に起こっていたことが示された。これらの結果より、太古から現代に至るまで、多くの哺乳動物においてボルナウイルス感染流行が繰り返し起こってきたことを示した。</p> <p>さらに本研究では、霊長目の系統に着目し詳細な解析を進めた。その結果、霊長目の祖先では、約 3,000 万年前までは、ボルナウイルス感染が繰り返し発生していたことが明らかとなった。一方、霊長目のゲノムで発見された EBLs の系統解析により、私たちの祖先には少なくとも 6 つの異なる系統のボルナウイルスが異なる時代に感染していたことも示された。また、霊長目とコウモリゲノムに見つかった EBLs の解析から、遺伝的に近縁のボルナウイルスが同時期に霊長目とコウモリの祖先に感染していた可能性が示めされ、太古における異種間のウイルス伝播が示唆された。</p> <p>本論文では、脊椎動物におけるボルナウイルス科ウイルスに由来する内在性ウイルス配列をこれまでにない深度で解析することに成功した。さらに、哺乳動物におけるボルナウイルスの流行状況について地質学的スケールで明らかにすることができた。霊長目動物のゲノムにおける RNA ウイルス由来内在性配列の存在はボルナウイルスのみが知られている。本研究によりヒトを含む霊長目のボルナウイルス感染・流行の歴史が初めて詳細に明らかになった。また、進化過程における RNA ウイルスと宿主との共存関係や流行発生に関しても新しい知見を与えた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、脊椎動物ゲノムにおいて内在性ボルナウイルス様配列 (EBLs) を網羅的に検出するとともに、独自に開発した手法を用いて各系統間でのオーソロジー解析を行うことで、進化におけるボルナウイルスの感染年代や流行時期を統合的に推定した研究である。

これまで EBLs の解析は、哺乳類由来のボルナウイルスであるオルソボルナウイルス属ウイルスのゲノム配列との相同性解析により検出が進められてきた。一方、近年、哺乳類以外の脊椎動物において遺伝的に異なる新たなボルナウイルス科のウイルス (カルターウイルス属とカルボウイルス属) が同定されたが、これら新規のボルナウイルスのゲノム情報を用いた EBLs の検索はほとんど行われていなかった。そこで申請者は、オルソボルナウイルスに加え、これら新たに同定されたボルナウイルスに由来する EBLs の同定を脊椎動物において網羅的に実施することで、進化におけるボルナウイルス科ウイルスと宿主との共存関係を統合的に理解することを試みた。

本論文では、公共データベースを用いてきわめて多数の EBLs を同定することに成功している。これほどの数の EBLs が脊椎動物ゲノムに潜んでいたことを示すことができたのは本研究が初めてであり、そのうちの半数近くはこれまでの解析では検出されていなかったものである。この結果は、本研究の解析深度と精度が高いことを示している。また、申請者が独自に開発した配列類似性ネットワーク法による EBLs のオーソロジー解析により、北方真獣類の共通祖先が分岐する約 1 億年前には既にボルナウイルスの感染が起こっていたことを明らかにしている。さらに、アフリカ獣上目や霊長目の共通祖先においても異なる属のボルナウイルスの感染が繰り返し起こってきたことを明らかにし、これまで考えられてきた以上に、進化過程においてボルナウイルスの流行が頻回していたことを明らかにした。

さらに本論文では、地質学的年代における霊長目祖先におけるボルナウイルスの大流行や異種間伝播の発生を示すことにも成功している。これらの解析は、ボルナウイルス感染の歴史を構築したのみならず、内在性レトロウイルスなど他の内在性ウイルスの研究を統合的に考察することで、進化過程におけるウイルスと宿主の共存の仕組みや集団における流行 (パンデミック) の発生とその頻度についても大きな知見を与えた。

以上のように、本論文はウイルス学やバイオインフォマティクスに関する高度で幅広い学識と優れた研究能力を示すのみならず、生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念を提示している。さらに、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文としての価値あるものと認めた。令和 4 年 2 月 2 日に公聴会を実施し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日