

氏 名	たけむらたいちろう 竹村太地郎
学位の種類	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人博第225号
学位授与の日付	平成16年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科 人間・環境学専攻
学位論文題目	Studies on the Phylogeny of Primate Retroviruses : the Origin, Evolution and Possibility of Zoonotic Transmission (霊長類レトロウイルスに関する分子系統学的研究 — 起源・進化とサル／ヒト種間感染の可能性 —)
論文調査委員	(主査) 教授 速水正憲 教授 加藤真 教授 小松賢志 教授 松井正文 助教授 三浦智行

論文内容の要旨

ヒトに重篤な感染症をもたらすレトロウイルスとして、ヒト成人T細胞白血病ウイルス (HTLV) とヒト免疫不全ウイルス (HIV) が広く知られており、それぞれに類似するウイルスとしてサルT細胞白血病ウイルス (STLV) とサル免疫不全ウイルス (SIV) が種々のサル種から分離されている。それらの分子系統解析の結果、HTLVとHIVはそれぞれサル／ヒト間の種間感染を経てヒトにもたらされたと考えられている。従って、HTLVとHIVの起源・進化を理解するためには他の霊長類のレトロウイルス感染を調べる必要があるとなる。

HTLVは2つの型 (HTLV-1と-2) に分類され、HTLV-1は非常に長い潜伏感染の後、成人T細胞白血病や神経疾患を引き起こす。HTLV-2についてはその病原性については明らかでない。STLVもまたSTLV-1とSTLV-2に分類される。STLV-1はアフリカ、アジアに生息する多くのサル種から分離されているが、STLV-2は中央アフリカ地域のボノボから分離された例があるだけである。近年、従来のSTLV-1、-2のどちらとも遺伝的に異なるウイルスであるSTLV-3が東アフリカのエリトリア由来のマントヒヒから分離された。しかし、このSTLV-3の野生動物における自然感染の有無とその感染率は明らかになっていなかった。

本研究の第1部では東アフリカのエチオピアに生息する種々の野生ザルに注目しSTLV-3の自然感染の有無を調べ、それらの分子系統学的解析を行った。その結果、マントヒヒ群において40検体中20検体 (50%)、雑種ヒヒ群 (マントヒヒとアヌビスヒヒの雑種) において50検体中19検体 (38%) がSTLV-3を保有していることが明らかになった。一方でその他のサル種 (アヌビスヒヒ、ゲラダヒヒ、グリバットモンキー) においてSTLV-3の感染を見い出すことはできなかった。以上より、雑種ヒヒの保有するSTLV-3はマントヒヒからもたらされたと考えられる。2つのヒヒ群で非常に高いSTLV-3の感染率が明らかになったことで、ヒトにこのウイルスが伝播する可能性が懸念される。今後ヒトへの伝播の可能性について、さらなる調査を進める必要があると考えられる。

HIVも2つの型 (HIV-1と-2) に分類され、どちらも長期に渡る潜伏感染を経て後天性免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こす。HIVの類似ウイルスであるSIVはアフリカに生息する多くのサル種から分離されており、大きく7つのグループに分類される。その中でHIV-1は中央アフリカ地域に生息するチンパンジーから分離されたSIVcpzと、HIV-2は西アフリカ地域に生息するスーティーマンガベイから分離されたSIVsmとそれぞれ極めて近縁であることが知られている。そのため、HIV-1は種間感染によりチンパンジーからヒトへもたらされたと考えられている。最近になりSIVcpzが他の複数のSIVの組み換えウイルスであることが示唆されており、HIV-1の起源に多くのSIVが関与している可能性が考えられている。従って、その起源・進化を明らかにするために、より多くのSIVの系統関係を明らかにする必要がある。

そこで第2部ではチンパンジーが生息する中央アフリカ地域に生息するサル種についてSIV感染のスクリーニングを行い、その結果、見出した陽性ブラックマンガベイが持つ新たなSIVの分子系統解析を行った。ウイルス遺伝子の pol 領域

1930bpの塩基配列を決定し分子進化系統樹を作成した結果、この新たなSIV (SIVbkm) は既報のどの株とも明確なクラスターを作らなかったが、オオハナジログエノン由来のSIVgsnグループと比較的近縁であった。一方、Distance plot法による解析の結果では*pol*領域中の*RNaseH*領域についてはHIV-1のグループOと最も近い関係にあることが示された。アミノ酸配列の相同性においても同じ傾向が観察され、*pol*領域中のRTとIN領域についてはSIVgsnグループと比較的近縁であったが、*RNaseH*領域についてはHIV-1グループOやレッドキャップマンガベいのSIVrcmと高い相同性を示した。以上のことから、SIVbkmは長期間独自の進化を遂げたことが示唆され、さらに、SIVrcmとSIVgsnの組み換えによって成立したと考えられているHIV-1/SIVcpzグループの祖先ウイルスの1つである可能性が考えられた。

以上、本研究で得られた成果は、アフリカ地域におけるサル種のレトロウイルス感染の実態を明らかにし、さらに霊長類レトロウイルスの起源と進化を理解する上で非常に重要な知見である。また、新たなレトロウイルスのサル類からヒトへの伝播と拡散を防ぐためにも重要な基礎情報となると考えられる。

論文審査の結果の要旨

感染症は現在においても極めて重要な問題であり、特に申請者の研究対象であるレトロウイルス感染症は致死率が非常に高く、世界中で社会的にも大きな関心が寄せられている。こうしたレトロウイルス感染症に対処するため、これらのウイルスの起源・進化を明らかにし、その伝播戦略を解明することは重要な意義をもつと考えられる。ヒトレトロウイルスとして、ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV) とヒト免疫不全ウイルス (HIV) が広く知られており、HTLVとHIVは種間感染を経て、サル類からヒトへもたらされたと考えられている。それぞれに近縁なウイルスとしてサルT細胞白血病ウイルス (STLV) とサル免疫不全ウイルス (SIV) が種々のサル類から分離されており、HTLVとHIVの起源・進化を理解するためには種々のSTLVとSIV各々の系統関係を調べる必要がある。

近年、東アフリカ地域由来のマントヒヒから新たなタイプのSTLV (STLV-3) が分離されたが、このSTLV-3の野生動物における感染の有無とその感染率は未知のままであった。申請者はこのSTLV-3に注目し、本研究の第1部では東アフリカ地域のエチオピアに生息する種々の野生ザルにおけるSTLV感染を調べ、それらのウイルスの分子系統学的解析を行った。その結果、マントヒヒ群そしてマントヒヒとアヌビスヒヒの雑種ヒヒ群において、それぞれ50%と38%という極めて高頻度のSTLV-3の感染を見出し、この地域に生息する野生ヒヒがSTLV-3の保有集団であることを明らかにした。一方でアヌビスヒヒやグリベットモンキーといったその他のサル種においてはSTLV-3感染は確認されなかった。以上の結果、STLV-3感染はマントヒヒ群、雑種ヒヒ群に限られており、このことはSTLVの起源・進化やその多様性を考察する上で重要な知見となると考えられる。さらにSTLV-3がヒトへ伝播する可能性が推察され、それを防ぐためにも重要な基礎情報となると考えられる。

HIV-1はチンパンジーから分離されたSIVcpzと近縁であり、SIVcpzはHIV-1の祖先ウイルスであると考えられている。最近、そのSIVcpzが複数のSIVの組み換えウイルスである可能性が示され、HIV-1の起源に多数のSIVが関わっていることが示唆されている。従ってSIVの系統関係をより詳しく理解することがHIV-1の起源を明らかにするために必須であると考えられる。申請者は中央アフリカ地域に生息するブラックマンガベイにおいて初めてSIV感染を見出し、そのウイルスの分子系統学的解析を行った。ウイルス遺伝子の*pol*領域について解析を行い、分子進化系統樹を作成した結果、ブラックマンガベイから得られたSIV (SIVbkm) はオオハナジログエノン由来のSIVgsnと比較的近縁ではあったが、明確なクラスターは形成せず長期間独自に進化したことが示唆された。またDistance plot法による解析ではウイルス遺伝子の*pol*遺伝子領域中の*RNaseH*領域についてはSIVgsnグループではなく、HIV-1グループOと最も近い関係にあることが示され、HIV-1/SIVcpzの起源にSIVbkmが関わっている可能性が示唆された。以上、これまでSIV感染の確認されていなかったサル種から新たなSIVの感染を見出したことは複雑なSIVの系統関係の理解を深めるために重要な知見であり、さらに詳細な分子系統解析の結果はHIV-1の起源・進化の解明への貴重な情報と考えられる。

以上の研究成果はHTLV/STLVやHIV/SIVといった霊長類レトロウイルスの起源・進化を明らかにする上で、重要な知見であり、ヒト集団への新たなレトロウイルスの侵入を防ぐためにも有用な知見といえる。本学位申請論文では霊長類レトロウイルスの系統関係およびその起源・進化について、新たに得られた結果をもとに従来の定説を慎重に検証し、その

上で進展させている。本論文の内容に関して、既に第1部に関する論文は国際学術誌（Journal of Virology誌）に掲載されており、その価値は当該分野の研究者にも高く評価されている。本論文は、人間と環境の問題を総合的に考察し、現在人類の直面している困難な諸問題の根本的解決に資する創造的研究をめざす人間・環境学専攻自然環境論講座にふさわしい内容を備えたものと言える。また、ウイルスの変異と進化および起源と伝播を明らかにすることを主目的の一つとしているウイルス自然史論からみても本論文は資するところが大きい。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成16年1月20日、論文内容とそれに関した事項について試問を行った結果、合格と認めた。