



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A study of the genetic divergence of Human mastadenovirus D via comparative genomic analyses [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Gonzalez, Gabriel
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(情報科学)
Dissertation Number	甲第11938号
Issue Date	2015-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59675
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Gabriel_Gonzalez_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (情報科学)	氏名	Gabriel Gonzalez
審査担当者	主 査 教 授 渡邊 日出海		
	副 査 教 授 舘野 高		
	副 査 准教授 小柳 香奈子		

学位論文題名

A study of the genetic divergence of *Human mastadenovirus D* via comparative genomic analyses
(比較ゲノム解析によるヒトアデノウイルス D 種の遺伝的多様性に関する研究)

ヒトアデノウイルス (HAdV) は、咽頭結膜熱(プール熱)、感染性胃腸炎、流行性角結膜炎(はやり目)、無菌性髄膜炎などの、感染症法に記載され日々調査されている、多様で身近な感染症の原因となる DNA ウイルスである。しかし、その感染機構および繰り返される流行の原因など、多くの点が不明のままである。本研究は、特に高度に多様化が進んでいる D 種を中心に、比較ゲノム学的・統計学的・情報科学的解析手法を既知の HAdV ゲノム配列に応用し、統一基準による簡便な分類を可能にするゲノム部分領域を明らかにするとともに、遺伝的多様性、および、短期間での多様化を可能にしているゲノム構造を明らかにした研究である。

本論文は 6 章で構成されており、第 1 章は研究の背景および目的について述べ、第 2 章は本論文で用いている情報科学的・統計学的・分子進化学的手法を説明している。

第 3 章は、HAdV の分類を統一基準に基づいて簡便に実施することを可能にするゲノム部分領域の選定を情報科学的手法に基づいて行った結果について述べている。HAdV 感染症への適切な対応やウイルスの多様性の認識にとって、分類体系は不可欠なものであるが、歴史的背景により、現在の HAdV の分類体系は不統一な基準に基づくものとなっている。また、近年のゲノム配列決定技術の進展により、HAdV のゲノム配列決定も進められているが、日常的に大量の試料を調べる疫学調査には適さない。本研究は、HAdV を現分類体系に一致する分類を可能にする共通ゲノム部分領域の存在を明らかにし、それらを用いた簡便かつ確実な分類基準を与えており、疫学調査に多大な貢献をする研究成果である。

第 4 章は、HAdV D 種 (HAdV-D) の多様化をもたらしたゲノム構造上の特徴について述べている。HAdV-D は、残り 6 種と比べ高度に多様化が進んでいるが、その主たる原因が進化的に遠い異系統間の相同組換えであると考えられている。しかし、相同組換えは一致度が低い DNA 配列間では起こりにくいということが知られており、上記の仮説と矛盾する。そこで、HAdV-D の全既知ゲノム配列をゲノム比較解析することにより、確からしい組換え領域を網羅的に調べた結果、組換え領域の境界がいくつかのゲノム領域に偏在しているということを見出している。さらに、それらの偏在領域は、異系統間でも高度に配列が保存している特異的領域 (UCS) であることも明らかにしている。これらの発見により、HAdV-D では、異系統間でも UCS を起点とする相同組換えが可能であり、UCS を境とするゲノムの特定領域をモジュールとして異系統間で入れ替えてきた、ということを示唆している。このように、本研究は、これまで不明であった HAdV-D の多様化機構に関する新たな知見を与えている。

第 5 章は、HAdV-D の相同組換え等による分子進化がどのように起きてきたのかを明らかにしている。HAdV-D の多様化に相同組換えが深く関わっていることが明らかにされたが、組換えを含む様々な分子進化的イベントはゲノム領域間で独立に起きているのかどうかについては調べられていない。本研究は、全ての既知 HAdV-D ゲノム配列を網羅的に分子進化解析することにより、物理的に離れた領域であっても共進化しているゲノム領域セットが多数存在している、ということを見出している。それらの共進化領域に存在する遺伝子がコードするタンパク質の機能を調べた結果、物理的に相互作用することで特定の機能を発揮するもの同士であるということが示されている。共進化性を壊すように働きの相同組換えが、HAdV-D ゲノムにおいて高頻度で起きていながら、共進化性と機能的関連性の間に強い相関が見出されたことから、観察される相同組換え産物は、強い機能的制約のもとでの自然選択の結果残ったものであると結論づけている。さらに、この性質に基づき、共進化している遺伝子間に未知の機能的関連が存在していることを予測している。本研究は、これまで全く知られていなかった、HAdV-D ゲノムの分子進化的特徴を明らかにするとともに、遺伝子の機能的関連を予測する新たな一般的手法を提案するものであり、生物学研究の進展に大きな貢献となるものである。

第 6 章は結論で、以上の研究成果の生物学的・疫学的・分子進化学的意義を要約するとともに、それらの成果に基づく多方面の発展的研究の展望について述べている。

以上により、本論文は、HAdV の分類をより簡便に行うことを可能にし、疫学調査研究への貢献となるとともに、同ウイルスの生物学的・分子進化学的理解を深め、アデノウイルス感染症治療やアデノウイルスの医学応用研究への大きな貢献にもなる極めて重要な成果である。よって、審査員全員一致で博士 (情報科学) の授与に相応しいものと判定した。