

学位論文審査結果報告書

(西暦) 2021 年 1 月 28 日

保健科学研究科長 殿

主審査教員 職名 教授 氏名 長田 誠



副審査教員 職名 教授 氏名 木村 朗



副審査教員 職名 講師 氏名 荒木 泰行



下記の者から提出された論文を審査し、且つ最終試験を行った結果、

修士 (保健学) ・ 博士 (医療科学) ※いずれかを○で囲む

の学位を授与する価値があると認定しましたので、関係書類を添えて報告します。

記

論文提出者

保健科学専攻 (博士前期課程 ・ 博士後期課程) ※いずれかを○で囲む

保健科学専攻 医療科学 領域

氏 名 尾崎 恵太

論文題目

ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子およびプロテアーゼ遺伝子の
分子進化に関する研究

論文審査の結果の要旨及び担当者

論文題目	ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子およびプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究		
申請者	尾崎 恵太		
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主審査教員	教授	長田 誠
	副審査教員	教授	木村 朗
	副審査教員	講師	荒木 泰行
論文審査の結果の要旨			
<p>本論文審査は、提出論文内容および口頭試問の質疑応答に基づき行われた。</p> <p>本学位論文の新奇性として、ノロウイルスの RdRp 遺伝子は 23 の遺伝子型へ急速に進化し、RdRp タンパク質の機能を喪失させない負の選択圧が強く作用していることを示した。また、RdRp 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズが増加した年代は、その遺伝子型が流行した年代と一致しており、過去の流行を理解するうえで有効な手段であることを示した。さらに検討したノロウイルスの Pro 遺伝子は 26 の遺伝子型へ急速に進化しており、RdRp 遺伝子と類似の遺伝的な多様性を示したことから、両遺伝子はともに進化していることを示した。また、ノロウイルス GII のプロテアーゼ活性中心から離れた位置でのアミノ酸置換を伴う非同義突然変異は、ウイルスの生存に有害である可能性を示した。</p> <p>2021 年 1 月 8 日の最終試験における木村副審査教員からの質問。</p> <p>1. 分子系列解析に用いた MCMC 法を用いることは一般的であるのか。また、乱数を用いており再現性があるのか。どの乱数を使用したのか、</p>			

その限界と原理を記載した方が良いのではと質問された。申請者から MCMC 法にて時系列の解析を行うことが一般的であるため、その限界と原理等を論文に加えると回答があった。

2. TreeAnnotator version2.4 ソフトウェアを用いて最初の 10% の統計樹を削除したことについて、最適とした根拠の理由について質問された。申請者から MCMC 法の安定性がないため 10% 削除しており、この手法はすでに報告されていると回答があった。

3. 系統間距離の解析について MEGA7 ソフトを用いているが、系統間距離の解析を行うのは MEGA7 ソフトのみか。また、再現性があるのか質問された。申請者から系統間距離に用いられるソフトと再現性について論文に加えると回答があった。

4. 選択圧解析において、SLAC, FEL, IFEL の異なる確率分布を用いているが、3 種類を用いた理由について質問された。申請者から複数の方法で実施することで、正の選択圧、負の選択圧を求めることができるため、確率分布と選択圧の関係性を論文に加えると回答があった。

5. 統計解析において、Kruskal-Wallis 検定を用いる場合、ある仮説を立てて実施するが、その仮説から何と何をみたいのかと質問があった。申請者からそれぞれの遺伝子および全体の進化速度に関して検定を行ったと回答があった。

6. 一塩基部位あたりの平均塩基置換数に関して、総和の定義がわからないと質問された。申請者からそれぞれの株における総和であると回答があった。

7. 考察について、今回の学位論文の特徴と限界を述べたほうがよいと指摘された。また、分子進化学のドグマと今回の進化速度が沿っていることを記載したほうが良いのではないかと質問があった。申請者から、解析において株数の総数に限界がある。また、データに関して発展途上国などでのデータがないことが限界であり、今回のデータを用いて今後の研究につなげることができないことも限界であると回答があった。

8. 152 ページの「過去の流行が予測可能」について「過去の流行が推測可能」にした方がよいと指摘された。申請者から、論文を訂正すると回答があった。

荒木副審査教員からの質問。

1. ノロウイルスと呼ばれている理由がないので記載した方がよいのではと質問された。申請者から理由を記載すると回答があった。
2. 31 ページの塩基置換数 (substitution) の英語標記を削除した方がよいと指摘された。申請者から、論文を訂正すると回答があった。
3. 27 ページに関して、文章が受け身になっているので訂正した方がよいと指摘された。申請者から、論文を訂正すると回答があった。
4. 85 ページの MCMC 法は略語にした方がよいと指摘された。申請者から、論文を訂正すると回答があった。
5. 「負の選択部位」はアミノ酸が変化せず「正の選択部位」はアミノ酸が変化することについての解釈を教えてください。申請者から、中立説とダーヴィン進化論の関連になると回答があった。
6. ドッキングシミュレーションに関して、実際に証明する方法があるか質問された。申請者から、実際のアミノ酸にて証明する方法はないと回答があった。
7. 今回の検討から未来の流行予測ができるとありますが、どのような手法で予測できるのか質問された。申請者から、流行する遺伝子型を予測することでワクチン等に役立てることができると回答があった。

以上、質疑応答内容、背景となる科学的根拠の理解度、応答態度等の全てにおいて立派であり、学位論文の新奇性も含めて総合的に検討した結果、申請者は博士を授与されるに十分な素養、資格があることを審査教員全員一致で確認し、合格とした。

最終試験の結果の要旨及び担当者

論文題目	ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子およびプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究		
申請者	尾崎 恵太		
最終試験 担当者		(職)	氏名
	主審査教員	教授	長田 誠
	副審査教員	教授	木村 朗
	副審査教員	講師	荒木 泰行

最終試験の結果の要旨

2021 年 1 月 8 日、最終試験を口頭で行った結果、合格と判定した。