

論文要旨（和文）

ヒトレスピロウイルス1型の膜融合蛋白遺伝子ならびに 膜融合蛋白の分子進化に関する研究

群馬パース大学大学院 保健科学研究科

19R103 高橋 知子

インフルエンザや新型コロナウイルス感染症をはじめとする呼吸器ウイルス感染症は多種類存在し、医学的・社会的に重要な感染症である。その中でも、ヒトレスピロウイルス（HRV）1型および3型感染症は、これらの呼吸器ウイルス感染症に次いで罹患頻度や重症化頻度のリスクが高く、かつ再感染を引き起こす感染症であり重要視されている。しかしながら、ほとんどの研究は、HRV3型に限られており、特にHRV1型に関する分子進化学的研究は極めて少ない。

つぎに、分子進化学は、核酸やアミノ酸などの差異や多様性を基に生命体の分子レベルでの進化の歴史を解明する学問である。また、バイオインフォマティクス技術は、生命体の分子進化を解析するための強力なツールであり進歩が著しい。近年、これらの融合により、種々のウイルスの進化学的解明のみならず感染源、感染機序、ワクチンならびに抗ウイルス薬の開発に関する研究も進んでいる。

このような背景から、本研究においては、HRV1型の主要抗原蛋白かつ当該感染症の再感染にも関与する膜融合蛋白遺伝子（Fusion protein gene, *F* 遺伝子）と膜融合蛋白（F protein, F 蛋白）に関する包括的な分子進化学的研究を行った。

本研究では、各国から収集したHRV1株について、感染時の細胞表面での膜融合と細胞侵入に重要な役割を担っているF蛋白を構成する*F*遺伝子の分子進化を明らかにするために、先駆的バイオインフォマティクス技術を用いた時系列系統解析、系統動力学解析、系統間距離解析、選択圧解析ならびにエピトープ解析を行った。

まず、世界各国で検出されたHRV1型の*F*遺伝子の全長配列を網羅的に収集し、ベイジアンマルコフ連鎖モンテカルロ(BMCMC)法を用いた時系列系統解析を行った。その結果、HRV1・*F*遺伝子の共通祖先は1957年に分岐し、約60年間で3つの系統を形成していることが分かった。そのうち“系統3”に属する株が1990年代後半から優勢になった。次に、ベイジアンスカイラインプロット(BSP)法による系統動力学解析では、HRV1・*F*遺伝子のゲノムポピュレーションサイズが、約80年間で倍増していることが明らかになった。この変動は、系統2および3の株の出現に対応していた。また、株間の系統間距離解析から、*F*遺伝子配列の保存性は高く、遺伝学的な多様性

はインフルエンザウイルスなどに比し、低いことが推定された。一方、選択圧解析からは、HRV1・F 蛋白には、その部位の機能、構造ならびに感染性を維持するための負の選択圧が作用していることも示唆された。さらに、F 蛋白のエピトープ解析では、ほとんどのエピトープが中和抗体結合部位に一致しなかった。このことは、HRV1 感染により、誘導された抗体がウイルスの再感染防御に寄与しないことを意味する。

以上の新たな分子進化学的知見は、は HRV の今後の感染動向予測、再感染のメカニズム解明ならびに当該感染症のワクチン開発や抗ウイルス薬の探索に寄与することが期待される。

キーワード：ヒトレスピロウイルス 1；分子進化解析；膜融合蛋白（F）遺伝子；エピトープ；再感染