

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 KIMPRASIT Thachawech

論 文 題 目

Movement of bats and genetic correlation with their associated viruses
in east Asia

(東アジアにおけるコウモリの移動と関連ウイルスの遺伝的相関)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 本道 栄一

副 査 名古屋大学教授 一柳 健司

副 査 名古屋大学教授 西島 謙一

副 査 名古屋大学助教 飯田 敦夫

副 査 名古屋大学助教 山縣 高宏

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

コウモリ由来のウイルス感染症が世界的な問題になっている。エボラ出血熱、マールブルグ病、ヘニパウイルス感染症、SARS, MARS, 狂犬病およびその関連感染症が特に深刻であるが、2013年のデータでは、人獣共通感染症となる61種のウイルスをコウモリが保有しているとされている。現在、猛威を振るっている新型コロナウイルスの自然宿主もコウモリが疑われている。

上述のうち、コロナウイルス感染症および狂犬病は主に小型食虫性コウモリが保有し自然宿主となっている。新型コロナウイルス (SARS2) の自然宿主となるコウモリ種は未だ同定されていないものの、SARS ウイルスの自然宿主は、キクガシラコウモリであることが明らかとなっているキクガシラコウモリは洞窟棲のコウモリで、中央アジアから日本を含む東アジアに広く分布している。温帯地域のキクガシラコウモリは、ユビナガコウモリと同じ洞窟に共生していることが多く、病原体を共有、もしくは互いの種間感染によりウイルスに多様性を持たせている可能性があるが、その詳細は不明である。

本論文申請者は、この点に着目し、より長距離を飛行するとされるユビナガコウモリの東アジアにおける移動と飛散されるウイルスの移動との相関関係を見出そうとした。現在のコウモリの移動状況を知るには、テレメトリー機器を用いた人工衛星による追跡調査を長期にわたって行うことが最も有効であるが、小型食虫性コウモリに適用可能な機器は、技術革新がない限り開発が難しい点、本テレメトリー調査に用いる機器は、そもそも高価で、多量な行動の情報を一度に得ることが難しい点から、申請者は、洞窟内のコウモリの糞堆積からミトコンドリア DNA D-loop 領域の遺伝子流動をみることで、コウモリの移動を推測しようとした。既存のコウモリ糞堆積 (中国、韓国 (本土 2 地点、済州島 1 地点)、日本 (和歌山 1 地点、奈良 2 地点、福井 2 地点、石川 1 地点)) サンプルを用いて次世代シーケンシングを行った。糞堆積中に見つかったユビナガコウモリのハプロタイプ数はどの地点でも 1000 を越えるほど多く、後述のキクガシラコウモリに比べて集団が非常に大きいことが明らかとなった。Migrate-n ソフトウェアによる遺伝子流動の解析および Φ_{st} を用いた解析では、中国に住む祖先集団が韓国本土を経て日本へ、そして台湾へ、韓国本土から済州島を経て台湾へ、中国から直接台湾へ移動してきた歴史が明らかとなった。次に申請者は、ユビナガコウモリおよびキクガシラコウモリは、ウイルスを共有していることが想定され、生息環境を考えると種間感染は主にこの 2 種間で起こっているという仮説の下、糞堆積中に検出される α コロナウイルスおよびアデノウイルスの集団間 Φ_{st} とユビナガコウモリの集団間 Φ_{st} の間に相関関係があるかどうかを検討したところ、驚いたことに両者の間に相関関係は認められなかった。そこで申請者は、ユビナガコウモリ、 α コロナウイルスおよびアデノウイルスのそれぞれのハプロタイプに対し、分岐の年代推定を行った。ユビナガコウモリのハプ

論文審査の結果の要旨

ロタイプが最も最近に分岐したのが 53,900 年前だったのに対し、アデノウイルスでは、35 個のハプロタイプのうち、27 個のハプロタイプが、49.57 年前に分岐したことが明らかとなった。α コロナウイルスでは、44 個のハプロタイプのうち 37 個が 99.02 年前に分岐したこと、2596.92 年前に福井のウイルス株を分離したこと、すなわち祖先種に最も近いのは福井のウイルス株であることが明らかになった。ウイルスの変異は、種間感染が起こるときに多く出現することに気づいた申請者は、アデノウイルスおよび α コロナウイルスがユビナガコウモリに比べて最近になって大部分の変異株が出現したことは、第三者の存在が必要であることに気がついた。すなわち、ユビナガコウモリは、この数十年間の間に、他の動物との接触が起こり、その動物への種間感染の際に、体内での適応が起こり、変異体が多数出現すると推論した。具体的には、環境破壊による脱森林化で、森林を追われた野生動物がコウモリの生息地である洞窟内に入り込むようになった、アライグマのような外来種が洞窟を利用するようになった、などのシナリオを考えた。

また申請者は、ユビナガコウモリとキクガシラコウモリの集団の遺伝学的特徴を解析した。キクガシラコウモリについてもミトコンドリア D-loop 領域の配列を用いた。次世代シーケンシングの結果、リード数はユビナガコウモリと大きな差がないものの、ハプロタイプ数はすべての集団で 20 未満と、ユビナガコウモリの数とは 100 倍程度の違いが認められた。ことことは、キクガシラコウモリの集団サイズが小さいことで一部説明されるが、それは日本の洞窟や濟州島の洞窟でのユビナガコウモリとキクガシラコウモリの数の差とおよそ一致した。Migrate-n および集団間 Φ_{st} 値に基づく、キクガシラコウモリの日本への移動は韓国本土を通じて起こり、最終的に台湾へ移動することは、ユビナガコウモリと同じ特徴だったが、台湾への移動の程度がユビナガコウモリよりも低かった。次に申請者は、ユビナガコウモリで算出した集団間 Φ_{st} 値とキクガシラコウモリの集団間 Φ_{st} 値の間に相関関係がみられるかを確認したところ、相関関係が認められた。このことは集団間の遺伝的距離がユビナガコウモリとキクガシラコウモリの間で似ていることをしめしており、同時に移動が起こるシナリオも想像される。

最後に申請者は、ユビナガコウモリとキクガシラコウモリのウイルス変異への役割について論じた。ユビナガコウモリの飛行範囲は生息する洞窟からおよそ 200 km 圏内、キクガシラコウモリは 30 km 圏内と推測されており、ユビナガコウモリが主にウイルスを運び、キクガシラコウモリへの洞窟内感染が起こり、ウイルスが変異する様子、そしてこれらコウモリと他の動物種が新たに接触することで爆発的な変異体の出現が想定され、ヒトに感染するものが出現する可能性について論じた。

申請者は、集団遺伝学の知識、洞察力に優れており、提出の論文、口頭試問による学識を慎重に審査した結果、博士の学位に値する学識を備えていると判断した。