

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25291105

研究課題名(和文) 寄生体を指標とした人類の移動と適応の進化史

研究課題名(英文) Human migration and evolution inferred from parasitic organisms

研究代表者

石田 貴文 (Ishida, Takafumi)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20184533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円

研究成果の概要(和文)：EBウイルスは、母子間でウイルスゲノムが一致するのは3割程度であり、母方居住婚と父方居住婚する民族間で、ウイルスゲノム多様性に差異はなく、母子感染が主要感染ルートであることを否定した。同ウイルスグループの非侵襲的検出法を確立した。

マラリア抵抗性形質の卵形赤血球症のバンド3タンパク質遺伝子のハプロタイプデータの解析から、27塩基対欠失は約4000年前にフィリピン中部で起こったことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To shed light on the maternal contribution to the EBV transmission to the offspring, EBV genomic information was collected from mother-offspring pairs; only one third of the pairs shared the identical nucleotide sequence, whereas no significant EBV genomic diversity was confirmed in between patrilocal communities and matrilocal communities. These results indicates that EBV is an inappropriate ethnic marker.

The 27-base deletion in the band 3 gene was suggested to be generated around 4000 years before in the central part of the Philippines by the haplotype analyses.

研究分野：人類学

キーワード：寄生体 ウイルス 移動 系統 進化 ヒト

1. 研究開始当初の背景

(1) 人類集団の系統・拡散・移動を研究するに、ゲノム解析が優れていることは間違いない。しかしながら、遺伝子を残さないような個体間交渉については、情報が得られない。我々人類を含め、生き物は様々な寄生体環境で生活している。寄生体には、プリオン・ウイルス・細菌・菌類・リケッチア・原虫・寄生虫等、大小様々なものがあり、疾病を惹起するものもあれば、共生するものもある。これら寄生体の中には、感染力が強く水平感染をよくするものもあれば、ほぼ親から子へと受け次がれ集団のマーカーになるものもある。人類に遍く分布するウイルスはその亜型が集団のマーカーとして、偏在するウイルスはその分布がマーカーとして、あたかも遺伝するかのごとく研究されてきた。確かに、変異の激しいウイルスゲノムは良い指標ではあるが、遺伝はしない。そのような視点からウイルスは用いられてきたが、その間に、ウイルスの感染様式・感染動態を新たな視点から見直すと、遺伝しない人と人との交渉・交流を、寄生体であるウイルスが記録しているのではないかという着想が得られる。すなわち、母子感染するようなウイルスは、母方居住婚と父方居住婚をする集団間でその多様度が異なる(母方<父方)ことが期待される。また、ウイルスの排出が年齢依存性である場合は、世代を超えて感染が成立することが多い。

(2) 寄生体の感染に対し、宿主は寄生体が細胞に感染するのに必要な受容体を隠したり、寄生体の居心地を悪くしたり、色々な防御対策をとる。遺伝子に刻まれたこれら防御機構を調べることで、現在、あるいは、過去に或る寄生体感染に曝されたことを知ることができる。

2. 研究の目的

(1) 感染寄生体を手がかりとして、人類集団の移動・交渉・適応について、これまでとは違う切り口からアプローチしようとするものである。集団の系譜は遺伝子を調べるのがベストと考えられるが、遺伝子を介さない個体間交渉については、情報が得られない。本研究計画では、そのような、交易・交渉・訪問といった、人と人とのふれあいの痕跡を、感染寄生体の研究から探ろうとするものである。対象とする寄生体には、潜伏感染を示す常在ウイルスを想定している。感染様式(母子感染・家族内感染)と社会構造・婚姻体系を組み合わせ、ウイルスの系統を民族集団の關係に重ねることによって、集団間交渉や社会構成に新たな知見をもたらすことも目的の1つである。

(2) 生き物の歴史は、感染寄生体との闘いでもある。マラリア感染受容体・抵抗性遺伝子の検索からは、アジアの民族集団の適応現象

を探る。

(3) 民族識別マーカーとして可能性のある、候補感染寄生体の探索、及び、DNA 領域を探索する。

3. 研究の方法

(1) 既存試料を活用し、ウイルスのゲノム塩基配列を解析し、感染様式(それぞれ母子感染並びに家族内感染)と社会構造・婚姻体系を組み合わせ、ウイルスの系統を民族集団の關係に重ねることによって、かつての社会構造や集団間交渉を探る。

(2) マラリア抵抗性遺伝形質については、遺伝子のハプロタイプ解析、変異解析をおこない、適応的形質の由来と民族の流れを再現する。

4. 研究成果

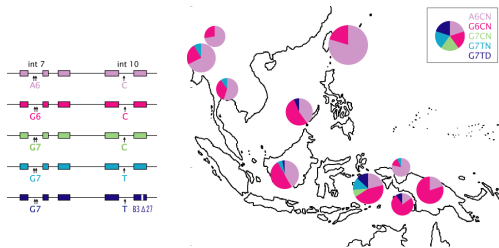
(1) EB ウイルスの感染様式については、「家族内感染」、主として母子感染、することが常識であった。母子感染性が強ければ、ミトコンドリア DNA のように、「母系」を手繰ることが出来ると考えられ、人類集団を解析する上で新たなツールとなることが期待される。実際の程度「母子感染」するのかの検証を、2つのアプローチ、個々の母子間の解析と集団レベルでの解析、から試みた。比較的変異性の高い EB ウイルスゲノムに存在する LMP1 遺伝子の塩基配列を決定し「母と子」のペア間で照合した。その結果、母子で一一致するのは 3 割程度であり、「母系」を追跡できないと判断された。

Category	No. pairs (%)
= Mother	19 (34.5)
Mother	36 (65.5)

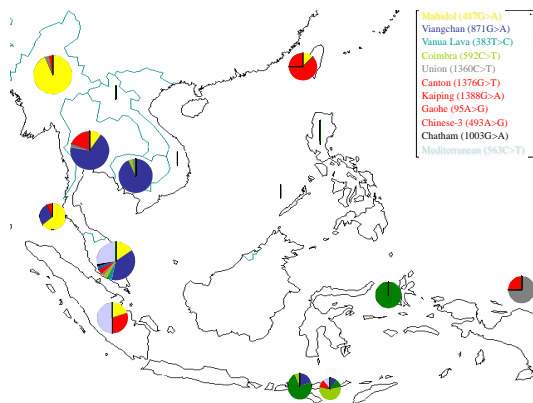
つぎに、母方居住婚と父方居住婚する民族を選び出し、集団内の EB ウイルスの多様性が母方居住婚と父方居住婚でいかなるパターンになるか検討したところ、母方・父方間のウイルスゲノム多様性に差異はなく、母子感染が主要感染ルートであることを否定した。これらの結果から、EBV を母系マーカーとすることが却下され、新たなマーカーの探索が必要となった。

Group	Nucleotide diversity
Patri local	0.043±0.007
Matri local	0.040±0.007

(2)マラリア抵抗性関連形質については、卵形赤血球症に関連し、バンド3タンパク質遺伝子のハプロタイプデータの解析から、27塩基対欠失の起源を探ることを試み、東南アジア・オセアニア集団でハプロタイプの推定をした。このデータと既知の集団移動史と併せると27塩基対欠失は、約4000年前にフィリピン中部で起こったことが示唆された。



(3)マラリア抵抗形質の1つであるG6PD欠損の分子多様性についてデータの収集に努めた。アジア・オセアニアの25の人類集団を検索の対象としたところ、11集団で8種の欠損変異型(Mahidol、Viangchan、Union、Vanua Lava、Kerala-Kalyan、Kaiping、Gaohe、Coimbra)が見つかった。先行研究の結果と比較すると、各集団での変異型の分布は特徴的であることがわかり、前出のJCウイルスの亜系分布との対照が興味深かった。保有集団の出自情報、大航海時代以降の歴史的背景と併せ解析を進めることが今後の課題である。



(4)一般に、ウイルス感染検査は生体の一部を採取、すなわち侵襲的方法により行われている。侵襲的方法の良さはその効率にあるが、非侵襲的方法でウイルス感染を調べられるなら、それに越したことはない。そこで、ヘルペスウイルスの一種であるリンパ潜在ウイルスの検出を非侵襲的方法で試みた。ニホンザルを対象にして糞試料を材料としてDNAを抽出、PCR法を用い、同ウイルス特異的DNAを増幅した。増幅DNAの塩基配列を解析する

ことでウイルス特異的DNAの確認をした。特筆すべきは、消化管内寄生体ではなく、脈管局在性のウイルス感染を検出したという点である。

<引用文献>

Saechan, V., Settheetham-Ishida, W., Kimura, R., Tiwawech, D., Mitarnun, W. and Ishida, T. Epstein-Barr virus strain defined by LMP1 sequence characterizes Thai ethnic groups. *Journal of General Virology*, 2010, 91: 2054-2061.

Shimizu, H., Tamam, M., Soemantri, A. and Ishida, T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and Southeast Asian ovalocytosis in asymptomatic Plasmodium carriers in Sumba island, Indonesia. *Journal of Human Genetics*, 2005, 50: 420-424.

Kimura, M., Tamam, M., Soemantri, A., Nakazawa, M., Ataka, Y., Ohtsuka, R., Ishida, T. Distribution of a 27-bp deletion in the band 3 gene in South Pacific islanders. *Journal of Human Genetics*, 2003, 48: 642-645.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)(すべて査読有り)

Natphopsuk, S., Settheetham-Ishida, W., Sophida Phuthong, S. and Ishida, T. Preliminary Study of the *GSTM1* Null Polymorphism and History of Tobacco Smoking among Oral Cancer Patients in Northeastern Thailand. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 2016, 17: 739-742.

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.2.739>

Natphopsuk, S., Settheetham-Ishida, W., Settheetham, D. and Ishida, T. Lack of Participation of the *GSTM1* Polymorphism in Cervical Cancer Development in Northeast Thailand. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 2015, 16: 1935-1937.

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.5.1935>

Saitou, M. and Ishida, T. Distributions of the *GSTM1* and *GSTT1* Null Genotypes Worldwide are Characterized by Latitudinal Clines. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 2015, 16: 355-361.

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.1.355>

Natphopsuk, S., Settheetham-Ishida, W., Pientong, C., Sinawat, S., Yuenyao, P. and Ishida, T. Human papillomavirus genotype and cervical cancer in Northeast Thailand. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 2013, 14: 6961-6964.

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.6961>

3.14.11.6961

〔学会発表〕(計 2件)

Morotomi, N. and Ishida, T.,
Non-invasive detection of simial
-lymphocryptovirus in free-ranging
Japanese macaques, Asian Society of
Conservation Medicine, 2016 Oct. 23,台北
(台湾)

齊藤真理恵・石田貴文、解毒代謝酵素 GSTM1
の遺伝子全長欠失多型はヒト-チンパンジー
間で独立に生じた、第 31 回日本霊長類学会
大会、2015 年 7 月 19 日、京都大学 百周年
時計台記念館(京都府京都市)

〔図書〕(計 1件)

石田 貴文、民族疫学の現場から、生物の
科学 遺伝, 2013, 67(6), (株)エヌ・ティー・
イー, 631(pp.312-316)

6. 研究組織

(1)研究代表者

石田 貴文 (ISHIDA, Takafumi)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号: 20184533

(2)研究協力者

村野 由佳利 (MURANO, Yukari)
諸富 希美 (MOROTOMI, Nozomi)