

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 <b>745</b> 号	氏名	友成航平
審査委員会委員		主査氏名	斎藤 功 
		副査氏名	三宅 仁美 
		副査氏名	塩田 恵 
<p>論文題目</p> <p>Fine-scale population structure of Japanese <i>Helicobacter pylori</i> provides new anthropological and epidemiological insights                  (日本のヘリコバクター・ピロリの詳細な集団構造が新たな人類学的及び疫学的知見をもたらす)</p> <p>論文掲載雑誌名                  Microbial Genomics</p> <p>論文要旨</p> <p>ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は胃がんの原因菌であるとともに、ヒトと共に進化してきたことから人類移動の足跡を辿るマーカーとしても使用されている。本研究は、大規模な日本国内のピロリ菌ゲノムデータを用いて詳細な集団構造解析を行うことにより、三重構造モデルの検証及び胃がん高リスク地域のピロリ菌の特徴を調べることを目的とした。日本国内9地域(北海道、青森、福井、京都、山口、大分、鹿児島、沖縄本島及び宮古島)から分離された438株を含む合計752株の全世界データセットを用い、137株について全ゲノムシーケンスを行った。その後、fineSTRUCTURE解析による集団構造解析、ChromoPainterを用いた祖先解析、さらに、高リスク地域のピロリ菌集団の遺伝的特性を明らかにするため fixation index 解析(Fst 解析)を行い、分化指数の高い一塩基多型(SNPs)を検出した。fineSTRUCTURE解析の結果、青森県に分布する株は、その他の本土株とは遺伝的に異なる集団であることを明らかにし、hspEAsia-sg8 (Northeast Hondo)と命名した。祖先解析では、hspEAsia-sg8 は独自の祖先成分を持つのに対し、その他の本土地域に分布する hspEAsia-sg7 (Hondo)は中国及び韓国由来の祖先成分が多く含まれていたことを見出した。これらの結果は、東北地方は独自の祖先成分が多く、本州西部には東アジア成分が多く認められたヒトゲノム研究の結果と一致しており、三重構造モデルを支持するものであると考えられた。Fst 解析の結果、hspEAsia-sg8 には ccsBA (hp0378)、dsbC/ccmG (hp0377)及び hemH (hp0376)に比較的高い分化指数を示す SNPs が認められ、特に hp0378 と hp0377 には多くの非同義置換が認められた。これらの遺伝子はシトクロムc成熟やジスルフィド結合形成に関与しており、細菌の生存、増殖及び病原性に潜在的に関与している可能性を示唆する結果となった。</p> <p>本研究により、胃がん罹患率が高い東北地方に存在する新たな hspEAsia のサブグループを発見し、著者らはそれを hspEAsia-sg8 と命名した。本研究の結果は、人類学的及び疫学的に有益な知見をもたらすものであった。これらの研究結果を踏まえ、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第745号	氏名	友成航平
審査委員会委員	主査氏名	斎藤 功	
	副査氏名	三宅 仁美	
	副査氏名	植田 豊樹	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 研究地域の選択はどのような理由があったのか。</li> <li>2. サンプルサイズの決定方法について。</li> <li>3. ピロリ菌の塩基配列から身元不明のご遺体の出身地をどの程度の確率で推計できるのか。</li> <li>4. この研究の結果を臨床的にどのように応用できるのか。</li> <li>5. 地域特異性の解像度について。今回の研究では、東北地方の青森県のみからの臨床分離株を、他の地域の臨床分離株と比較することで、新たなサブグループとして“hspEAsia-sg8”を発見している。もしも東北地方の各所からさらに菌株を収集でき解析した場合、どれくらいの距離を隔てた地域特異性を、ピロリ菌のゲノム変異から見出すことができると予想されるか。</li> <li>6. 今回解析して見出したsg8サブグループに属する個々の臨床分離株の変異について。疾患悪性度と相関が見られる変異は見出せたか。</li> <li>7. hspEAsia-sg8に特異的なHP0378とHP0377の点変異について。これらのタンパク質に点変異が挿入されると、ピロリ菌の宿主適応にどのような変化がもたらされると予想しているか。</li> <li>8. ピロリ菌ゲノムによる地域推定が法医学に応用可能であるとのディスカッションについて。実際の法医解剖サンプルから、菌の特異的変異領域の遺伝子配列を解析することについて、DNAの安定性や検出率などに関する参考となる知見はあるか。</li> <li>9. 胃癌の多い青森と、胃癌の少ないその他の地域でピロリ菌感染率に差があるか。</li> <li>10. 今回の検討は遺伝子が存在するものについて解析したのか、それとも存在する・しないの有無での検討も行ったのか。</li> <li>11. 沖縄の株ではWestern cagAを有する株も含んでいたか。</li> <li>12. 今回は青森の検体については3世代その地域に住んでいるかに関係なく検体採取を行った。身元判定の点で、3世代その地域に住んでいなかった場合、どのような結果になると考えられるか。今回の青森の株は3世代その地域に住んでいたと想定できるか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 友成 航平

## 論 文 題 目

Fine-scale population structure of Japanese *Helicobacter pylori* provides new anthropological and epidemiological insights

(日本のヘリコバクター・ピロリの詳細な集団構造が新たな人類学的及び疫学的知見をもたらす)

## 要 旨

(緒言)ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は胃がんの原因菌であるとともに、ヒトと共に進化してきたことから人類移動の足跡を辿るマーカーとしても使用されている。近年のヒトゲノム研究では、縄文人と弥生人との混血に加え、古墳時代以降にも東アジアから日本への人類移動があったことが示唆されている(三重構造モデル)。さらに、日本国内では東北地方の胃がん罹患率が高いが、この地域のピロリ菌特性は明らかになっていない。本研究は、大規模な日本国内のピロリ菌ゲノムデータを用いて詳細な集団構造解析を行うことにより、三重構造モデルの検証及び胃がん高リスク地域のピロリ菌の特徴を調べることを目的とした。

(研究対象及び方法)本研究では、日本国内9地域(北海道、青森、福井、京都、山口、大分、鹿児島、沖縄本島及び宮古島)から分離された438株を含む合計752株の全世界データセットを用いた。このうち、本研究では、新たに137株について、全ゲノムシーケンスを行った。その後、fineSTRUCTURE解析による集団構造解析及びChromoPainterを用いた祖先解析を行った。さらに、高リスク地域のピロリ菌集団の遺伝的特性を明らかにするため、fixation index解析(Fst解析)を行い、分化指数の高い一塩基

多型(SNPs)を検出した。

(結果及び考察) fineSTRUCTURE 解析の結果、青森県に分布する株は、その他の本土株とは遺伝的に異なる集団であることが明らかになり、hspEAsia-sg8 (Northeast Hondo) と命名した。祖先解析では、hspEAsia-sg8 は独自の祖先成分を持つのにに対し、その他の本土地域に分布する hspEAsia-sg7 (Hondo) は中国及び韓国由来の祖先成分が多く含まれていた。これらの結果は、東北地方は独自の祖先成分が多く、本州西部には東アジア成分が多く認められたヒトゲノム研究の結果と一致しており、三重構造モデルを支持するものであると考えられた。また、ピロリ菌ゲノムはゲノムサイズが小さく、本土内の集団を区別できることから、法科学分野での生物地理学的祖先推定へ応用できる可能性も示唆された。Fst 解析の結果、hspEAsia-sg8 には *ccsBA* (*hp0378*)、*dsbC*/*ccmG* (*hp0377*) 及び *hemH* (*hp0376*) に比較的高い分化指数を示す SNPs が認められ、特に *hp0378* と *hp0377* には多くの非同義置換が認められた。これらの遺伝子はシトクロム c 成熟やジスルフィド結合形成に関与しており、細菌の生存、増殖及び病原性に潜在的に関与している可能性が示唆された。

(結語) 本研究では、東北地方に新たな hspEAsia のサブグループを発見し、hspEAsia-sg8 と命名した。本研究の結果は、人類学的及び疫学的に有益な知見をもたらすものであった。