




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 647 号	氏名	小野孝明
審査委員会委員	主査氏名	村 上 和 成	
	副査氏名	猪股 雅 史	
	副査氏名	北 谷 通 研	
論文題目			
Comparative study between <i>Helicobacter pylori</i> and host human genetics in the Dominican Republic (ドミニカ共和国におけるヘリコバクター・ピロリと宿主ヒト遺伝情報の比較研究)			
論文掲載雑誌名			
BMC Evolutionary Biology			
論文要旨			
<p>ヒトの胃に寄生する <i>H. pylori</i> は、高い遺伝多様性を有する細菌であり、宿主であるヒトと共に進化したので、人類の足跡を辿るツールとしても利用されている。筆者らは、様々な系統の祖先成分が混在するドミニカ共和国の 119 人の患者 (男性 34 人, 女性 85 人) から得られた <i>H. pylori</i> DNA, ヒト宿主ミトコンドリア DNA, Y 染色体 DNA の比較研究を行った。</p> <p>mtDNA haplogroup では、Africa 型 (96 人), Amerind 型 (14 人), Europe 型 (9 人) であった。Y haplogroup では、Europe 型 (23 人), Africa 型 (11 人) であったが、Amerind 型は観察されなかった。系統樹および STRUCTURE 解析により、ドミニカ株は hpAfrica1 型 (68 株) および hpEurope 型 (51 株) に分類されたが、アメリカ先住民型 (hspAmerind 型) は観察されなかった。さらに、hpAfrica1 型の多くの subpopulation 型は西アフリカ型、hpEurope 型の多くの subpopulation 型は南ヨーロッパ型であったことから、本結果は、奴隷貿易の歴史と一致した。Y haplogroup では、Europe 型が最も多かったが、<i>H. pylori</i> および mtDNA haplogroup では Africa 型が最も優勢であった。本結果は、<i>H. pylori</i> 感染は、母子感染が優勢であるという仮説を支持するものであった。mtDNA haplogroup では、アメリカ先住民型 (Amerind 型) が 11.8% の患者で観察されたが、<i>H. pylori</i> の hspAmerind 型は全く観察されなかった。また、mtDNA haplogroup が Amerind 型であった人の多くは、hpEurope 型に感染していた。これらの理由として、異なる系統の菌株間の適応力の違いにより、元来アメリカ先住民が感染していた Amerind 型の菌が Europe 型の菌に置き換えられたことが考えられた。</p> <p><i>H. pylori</i>, ヒト宿主ミトコンドリア DNA, Y 染色体 DNA の地域性は、いずれも西欧人による植民地化および奴隷貿易の歴史を反映していた。また、菌とヒトの遺伝情報の比較結果は、母子感染優勢の感染経路および異なる系統の菌株間の適応力の違いの仮説を支持した。</p> <p>本研究は、世界でも報告が極めて少ない <i>H. pylori</i> DNA と宿主ヒト DNA の地域性についての比較研究であり、大変貴重な論文である。このため、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647号	氏名	小野孝明
審査委員会委員	主査氏名	村上和成	②
	副査氏名	猪股雅史	③
	副査氏名	北谷正樹	④

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。

1. ピロリ菌以外に人類移動情報を反映する微生物はあるのか。
2. 複数のピロリ菌タイプが感染する場合、菌のタイプの決定はどのようにするのか。
3. MLST法によるヒトY染色体の解析にて、Amerind型が存在しないのどのような理由か。
4. 同じ島の中でも、ドミニカ共和国はハイチに比べ、胃癌発生率が低いのはどのような理由か。
5. ドミニカの医療機関の充実度と一般国民の経済状況を踏まえると、内視鏡検査を受けることはハードルが高いことなのか？
6. 都市部の人を対象にすることで、どのようなバイアスが生じ、結果に反映すると考えるか？
7. ドミニカでhspAmerindのGenotypeの痕跡が検出されないのは、他のhspとhybridizationができず、駆逐されてしまったからか？
8. ピロリ菌は遺伝多様性を持っているが他の最近との比較はどうか。これはどのような理由からか。
9. ドミニカ共和国からの菌株と胃組織はどのように採取したか。その対象患者の疾患・背景はどうか。
10. 宿主DNAとY染色体DNAで遺伝子型が大きく異なるのはなぜか。Yでアメリンドが観察されない理由は。
11. また、H. pyloriでアメリンドが検出されない理由は。アメリカの先住民はドミニカに入っていないのか。
12. アメリンドはアフリカやヨーロッパ型と違い、菌の環境に対する適応力が弱いというがこれは具体的にどういうことか。

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。

(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 小野 孝明

論 文 題 目

Comparative study between *Helicobacter pylori* and host human genetics in the Dominican Republic

(ドミニカ共和国におけるヘリコバクター・ピロリと宿主ヒト遺伝情報の比較研究)

要 旨

ア. 緒言

ヒトの胃に寄生する *H. pylori* は、高い遺伝多様性を有する細菌であり、宿主であるヒトと共に進化したので、人類の足跡を辿るツールとしても利用されている。しかし、*H. pylori* DNA と宿主ヒト DNA の地域性についての比較研究の報告は非常に少ない。我々は、様々な系統の祖先成分が混在するドミニカ共和国の 119 人の患者 (男性 34 人, 女性 85 人) から得られた *H. pylori* DNA, ヒト宿主ミトコンドリア DNA, Y 染色体 DNA の比較研究を行った。

イ. 研究対象及び方法

H. pylori については、胃内視鏡検査後に分離・培養された菌株について multi locus sequence typing (MLST) 解析を行い、得られた配列について系統樹解析および STRUCTURE software を用いた集団構造解析を行った。胃組織片から得られた宿主ヒト DNA については、mtDNA および Y 染色体 DNA の haplogroup 解析を行った。

ウ. 結果及び考察

(1) ヒト haplogroup 解析

mtDNA haplogroup では, Africa 型 (96 人), Amerind 型 (14 人), Europe 型 (9 人) であった. Y haplogroup では, Europe 型 (23 人), Africa 型 (11 人) であったが, Amerind 型は観察されなかった.

(2) *H. pylori* の MLST 解析

系統樹および STRUCTURE 解析により, ドミニカ株は hpAfrica1 型 (68 株) および hpEurope 型 (51 株) に分類されたが, アメリカ先住民型 (hspAmerind 型) は観察されなかった. さらに, hpAfrica1 型の多くの subpopulation 型は西アフリカ型, hpEurope 型の多くの subpopulation 型は南ヨーロッパ型であったことから, 本結果は, 奴隷貿易の歴史と一致した. また, 祖先成分の比率をしてみると, ドミニカ共和国の *H. pylori* 株は, 他の中南米の国で採取された菌株と比較して, アフリカ祖先成分の比率が多いが, アメリカ祖先成分が少ないことが判明した. さらに, 他の中南米の国で採取された hpAfrica1 型株の subpopulation 型は hybrid (hspWAfrica/hpEurope) 型が優勢であったが, ドミニカ共和国の多くの hpAfrica1 型株は, アフリカ大陸で観察される純粋な hpAfrica1 株と非常に類似しており, hpEurope 型の菌の影響を強く受けていないと考えられた. これらの結果は, 島国であるという地理的要因や, アメリカ大陸で最も早く植民地化されたという歴史を反映していると考えられた.

(3) *H. pylori* と宿主ヒト DNA の関係

Y haplogroup では, Europe 型が最も多かったが, *H. pylori* および mtDNA haplogroup では Africa 型が最も優勢であった. 本結果は, *H. pylori* 感染は, 母子感染が優勢であるという仮説を支持するものであった. mtDNA haplogroup では, アメリカ先住民型 (Amerind 型) が 11.8% の患者で観察されたが, *H. pylori* の hspAmerind 型は全く観察されなかった. また, mtDNA haplogroup が Amerind 型であった人の多くは, hpEurope 型に感染していた. これらの理由として, 異なる系統の菌株間の適応力の違いにより, 元来アメリカ先住民が感染していた Amerind 型の菌が Europe 型の菌に置き換えられたことが考えられた.

オ. 結語

H. pylori, ヒト宿主ミトコンドリア DNA, Y 染色体 DNA の地域性は, いずれも西欧人による植民地化および奴隷貿易の歴史を反映していた. また, 菌とヒトの遺伝情報の比較結果は, 母子感染優勢の感染経路および異なる系統の菌株間の適応力の違いの仮説を支持した.