

Title	Genetic analyses of the fusion protein genes in human parainfluenza virus types 1 and 3 among patients with acute respiratory infections in Eastern Japan from 2011 to 2015
Author(s)	筒井, 理華
Citation	
Issue Date	2017-03-23
URL	http://hdl.handle.net/10129/6122
Rights	
Text version	author



<http://repository.ul.hirosaki-u.ac.jp/dspace/>

学位請求論文の内容の要旨

領 域	医療生命科学領域	分 野	病態解析科学分野
氏 名	筒井 理華		
<p>(論文題目) Genetic analyses of the fusion protein genes in human parainfluenza virus types 1 and 3 among patients with acute respiratory infections in Eastern Japan from 2011 to 2015</p> <p>(2011 年から 2015 年の東日本における急性呼吸器感染症患者のヒトパラインフルエンザウイルス 1 型および 3 型の融合タンパク質遺伝子の遺伝学解析)</p>			
主 査	伊藤 巧一		
副 査	丹藤 雄介		
副 査	高橋 徹		
副 査	高見 秀樹		
<p>ヒトパラインフルエンザウイルス1型 (HPIV1) および3型 (HPIV3) は、風邪、グループ、気管支炎、細気管支炎および肺炎を含む多くの急性呼吸器感染症 (ARI) に関与している。HPIV1およびHPIV3は、5歳までに小児の80%以上が感染することが明らかになっているが、幼児の中にはHPIV感染症により喘鳴を伴う肺炎を含む重度の臨床症状を発症するものも存在する。HPIV1およびHPIV3における融合タンパク質遺伝子 (F 遺伝子) およびそのタンパク質の特性を理解することは重要であるが、これらの詳細は未だ不明である。そこで、2011年から2015年にかけて、東日本におけるARI患者から検出されたHPIV1 (1668nt) およびHPIV3 (1620nt) のF遺伝子の全長を解析した。</p> <p>ARI患者2,069人中72人からHPIV1およびHPIV3が検出され、検出率は約3.5%であった。HPIV1は19株 (0.92%)、HPIV3は53株 (2.6%) が検出され、それらを使用して遺伝子解析を行った。</p> <p>最尤法を用いた系統樹解析によりHPIV1は2つのクラスター (クラスターII、クラス III)、HPIV3は1つのクラスター (クラスターC) に分類された (Fig 1a、Fig 1b)。さらに、HPIV3は、4つのサブクラスター (C1、C2、C3、C5) に分類された。</p> <p>塩基配列の同一性は、HPIV1が93.8-100%、HPIV3が93.2-100%であった。さらに、HPIV1およびHPIV3の株間の遺伝的距離 (p-distance) はそれぞれ0.018±0.011および0.026±0.018であった (Fig2a、2b)。このことから、HPIV1およびHPIV3のp-distanceは</p>			

(注) 論文題目が外国語の場合は、和訳を付すこと。

【細則様式第1-2号続き】

比較的低いことが示唆され、遺伝的に近い株が検出されたことが示唆された。

SLAC、FEL、IFEL法を用いてHPIV1およびHPIV3の positive selection site および negative selection sites を解析した結果、HPIV1は、FEL法によりアミノ酸の5番目に1つの positive selection site、IFEL法によりアミノ酸の8番目に1つの positive selection site が見つかった。HPIV3は、IFEL法によりアミノ酸の108番目に1つの positive selection site が検出された。両方の株について、すべての方法において多くの negative selection sites が検出され、HPIV1は10以上、HPIV3は60以上の negative selection sites が見つかった。HPIV1のプロトタイプ株は4つのエピトープが予測され、HPIV3のプロトタイプ株は5つのエピトープが予測された。その中で、7つのアミノ酸の共通配列（YICPxDP）が両方の株で見出された。共通予測されたエピトープは、HPIV1のプロトタイプ株のFタンパク質のアミノ酸（aa）341～347、HPIV3のプロトタイプ株のaa 338- 344の位置であった（Fig2、3）。さらに、HPIV3で予測されたエピトープは positive selection site（aa108）に関与し、HPIV3のエピトープはHPIV3の中和反応部位（aa73、aa396-398）に対応しなかった。HPIV1のFタンパク質のエピトープは、positive selection siteに関与しなかった。

HPIV1およびHPIV3の Fタンパク質の予測された構造モデルをFig2およびFig3に示す。クラスターIIに分類されたHPIV1株は、HPIV1のプロトタイプ株に対応する11個のアミノ酸置換があり、クラスターIIIに分類された他のHPIV1株はHPIV1のプロトタイプ株に対応する29個のアミノ酸置換を有していた。それらの中で、HPIV1のクラスターIIはFタンパク質の表面に5個のアミノ酸置換が推定され、クラスターIIIはFタンパク質の表面に11個のアミノ酸置換が推定された（Fig2）。さらに、HPIV3株は、HPIV3のプロトタイプ株に対応する34個のアミノ酸置換を有していた。さらに、タンパク質の表面上に9つのアミノ酸置換が存在した。これらのうち、R73KはHPIV3の1株のみで検出され（LC76627）、モノクローナル抗体による中和に対する耐性に影響を及ぼすことが示唆された。

HPIV1およびHPIV3に関する遺伝学的研究が少ないため、両株についてデータを蓄積し、分子疫学研究を継続することが重要である。

【細則様式第 1 - 2 号続き】

Fig. 1a
Phylogenetic trees for the *F* gene of HPIV1 (a) and HPIV3 (b) constructed by the maximum likelihood (ML) method.

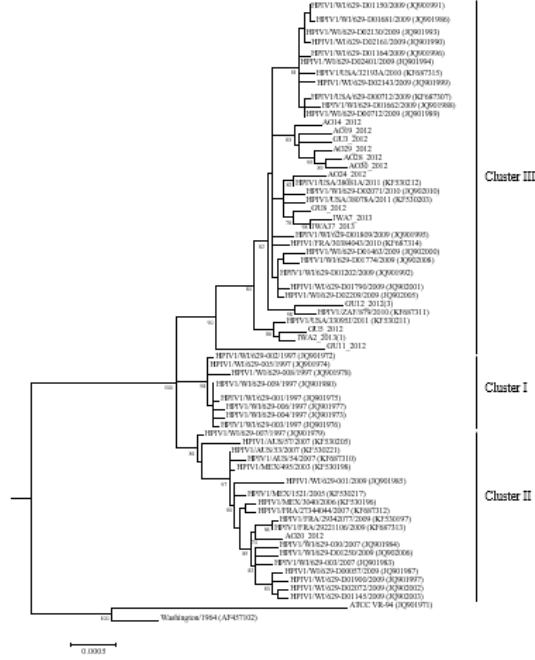


Fig. 1b
Phylogenetic trees for the *F* gene of HPIV1 (a) and HPIV3 (b) constructed by the maximum likelihood (ML) method.

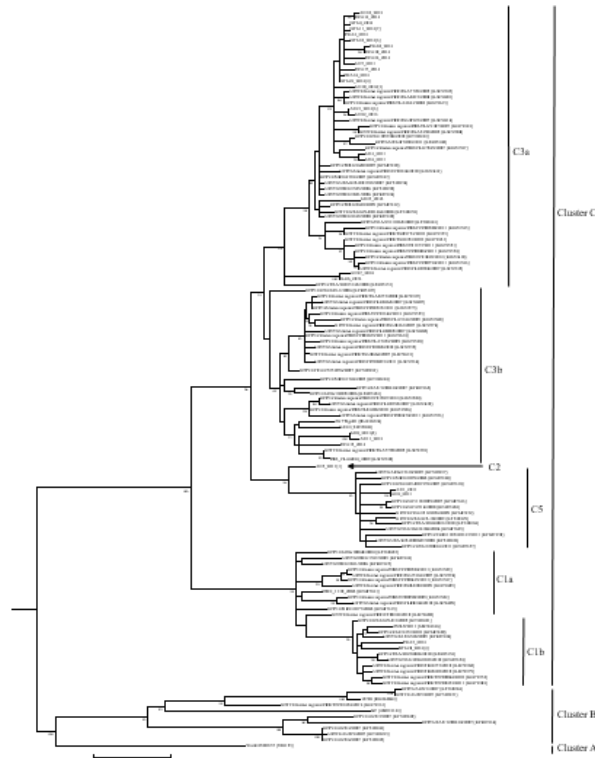


Fig. 2. Position of the amino acid substitution sites mapped to the predicted models of the fusion (F) protein in the Washington 1964 strain (the HPIV1 prototype strain).

The Washington 1964 strain

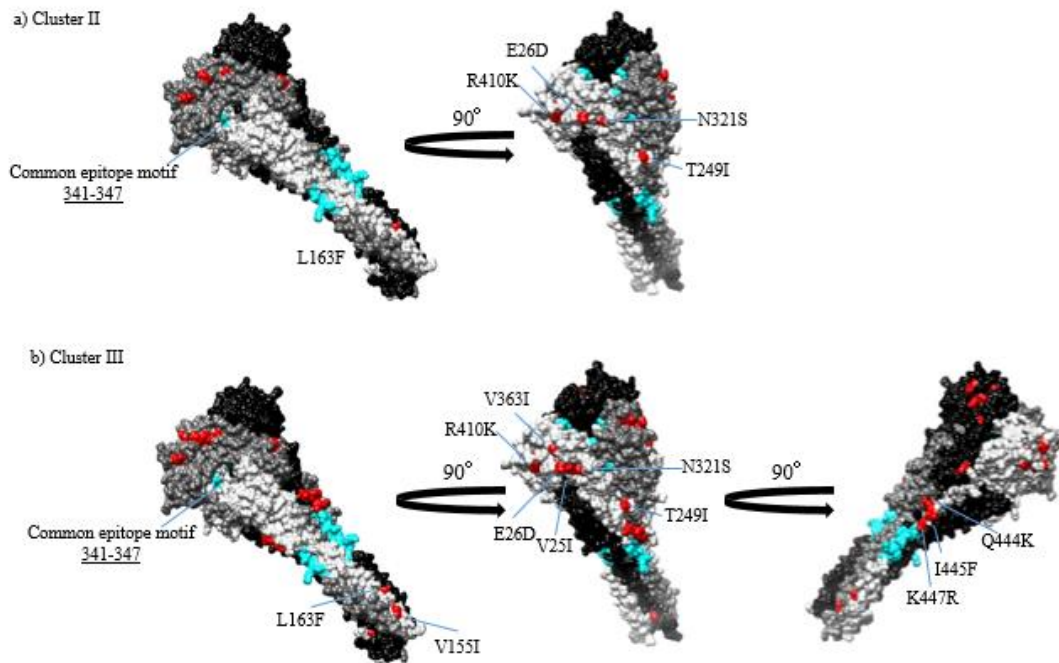
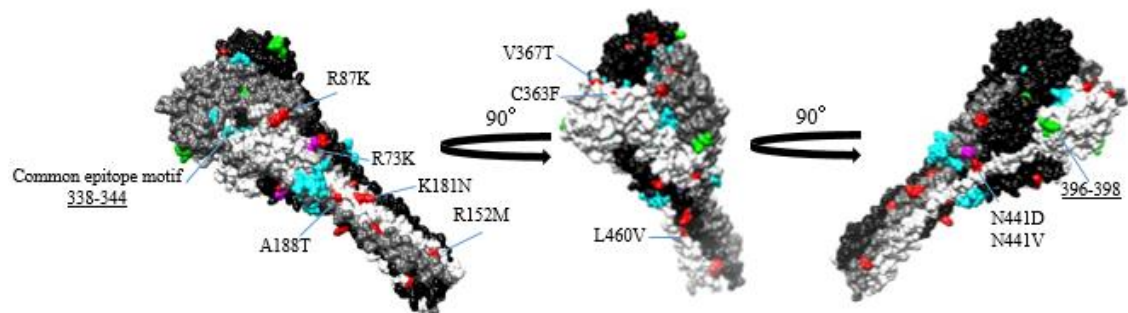


Fig. 3. Position of amino acid substitution sites mapped to the predicted models of the fusion (F) protein in the Wash/47885/57 strain (the HPIV3 prototype stain).



【細則様式第1 - 2号続き】

学位論文のもととなる研究成果としての筆頭著者原著

論文題目	Genetic analyses of the fusion protein genes in human parainfluenza virus types 1 and 3 among patients with acute respiratory infections in Eastern Japan from 2011 to 2015
著者名	Rika Tsutsui, Hiroyuki Tsukagoshi, Koo Nagasawa, Masaki Takahashi, Yuki Matsushima, Akihide Ryo, Makoto Kuroda, Hideki Takami, and Hirokazu Kimura
掲載学術誌名	Journal of Medical Microbiology
巻, 号, 項	未定
掲載年月日	未定