

Evolutionary analysis of pandemic influenza A(H1N1) viruses

著者	Irona Khandaker
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3172号
URL	http://hdl.handle.net/10097/57989

氏名	イロナ カンドカ Irona Khandaker
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2013年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Evolutionary analysis of pandemic influenza A(H1N1) viruses (パンデミックインフルエンザ A(H1N1) の進化系統解析)
論文審査委員	主査 教授 押谷 仁 教授 服部 俊夫 教授 石井 直人

論文内容要旨

(Abstract)

Influenza virus is one of the major etiological agents for acute respiratory infections causing a total about three to five million yearly case of severe illness and about 250,000 to 500,000 yearly deaths. Among the three genera of the influenza viruses, major epidemics and pandemics are caused by influenza A virus. Influenza viruses can evolve in two different ways: antigenic drift and antigenic shift. Influenza viruses are changing by antigenic drift continuously, but antigenic shift occurs rarely. The first pandemic of the 21st century was caused by a novel H1N1 influenza virus in 2009 which was derived through antigenic shift and spread globally.

It is important to elucidate the genetic variability and molecular evolution of influenza A(H1N1)pdm09, which caused the pandemic in 2009 in different regions to understand its diversification. To examine this, I did the sequence analysis of hemagglutinin (HA1) and neuraminidase (NA) genes during two consecutive seasons, 2009–2010 and 2010–2011 in Sendai, Japan. I have found that the substitution rate of nucleotides for HA1 in 2010–2011 has an increasing trend. Sendai isolates were also clustered with global clade 7 characterized by S203T mutation in HA1 gene, and two distinct cluster for HA1 and NA gene were revealed

in both phylogenetic as well as Bayesian Markov Chain Monte Carlo (MCMC) phylogenetic tree. A slightly increasing trend of genetic diversity was also observed in 2010-2011 season in Bayesian skyline plot model analysis. Selection analysis showed that position 197 was positively selected site in HA1 which is closed to receptor binding sites and also near to the sites important for viral transmission. In case of NA gene, position 46 which was positively selected, is a potential glycosylation site located in the T-cell antigenic regions and associated with host adaptation after the virus was introduced from birds to humans. Evolutionary analysis is therefore needed for influenza A(H1N1)pdm09 virus for its effective control including vaccine strain selection.

The current study render the insight that genetic surveillance and genome sequencing of influenza viruses have an immense significance in understanding the evolutionary mechanisms of influenza viruses particularly in the field of pandemic influenza. Moreover, molecular evolutionary and phylogenetic analysis can provide a new dimension to explore the underlying driving mechanisms of emerging viral epidemics and pandemics.

審査結果の要旨

博士論文題目 Evolutionary analysis of seasonal and pandemic A(H1N1) viruses

季節性およびパンデミックインフルエンザ A(H1N1)の進化系統解析

所属専攻・分野名 医科学 専攻・微生物学分野

氏名 Irona Khandaker

Irona Khandaker さんの学位論文は 2009 年に発生したパンデミックインフルエンザ A(H1N1)の進化系統解析に関するものである。2009～2010 年および 2010～2011 年シーズンに仙台市内において分離されたインフルエンザ A(H1N1)pdm を対象として、HA (Hemagglutinin) 2・NA (Neuraminidase) 遺伝子の遺伝子解析を行い、系統樹作成・置換速度解析・遺伝子多様性の検討など、さまざまな解析手法を使い、このウイルスの進化系統解析を行った研究である。この解析の結果、以下のような知見を得た。

- 1) 置換速度 (Substitution rate) はこのウイルスの最初の流行シーズンであった 2009～2010 年シーズンに比べて、2011～2012 年シーズンでは増加していることが示された。これは、パンデミックの進行とともに免疫を獲得する人が増えたことにより、2011～2012 年シーズンではより抗原選択圧が高まったことが要因として考えられた。
- 2) ウイルスの遺伝子多様性 (Genetic Diversity) についても 2011～2012 年シーズンに増大する傾向が見られた。これはパンデミックウイルスの出現から 2 シーズンを迎え、多様に変化したウイルスが伝播するようになったことによるものと考えられた。また HA の抗原性に関わるアミノ酸部位にアミノ酸置換を認めた。
- 3) また NA 遺伝子の解析から一部のアミノ酸置換が認められたが、これは人へのウイルスの適応過程に起きた変化の可能性が考えられた。

2009 年に出現したインフルエンザ A(H1N1)pdm は 21 世紀になって初めて起きたインフルエンザパンデミックであり、ウイルスの遺伝子解析技術が飛躍的に進歩した時代に出現した最初のパンデミックウイルスでもあった。このウイルスの進化系統解析を詳細に行うことは、今後のパンデミック対策を考える上でも有益である。本研究ではこのウイルスに注目して、詳細な進化系統解析をしたもので、学術的にも価値のある研究である。よって、本論文は博士の学位論文として合格と認める。