

Nguyen Hai Tuan 論文内容の要旨

主 論 文

Analysis of *Vibrio* seventh pandemic island II and novel genomic islands in relation to attachment sequences among a wide variety of *Vibrio cholerae* strains

様々なビブリオコレラ菌株が保有する *Vibrio* seventh pandemic island II 領域および新奇な genomic island 領域の、ゲノム挿入配列との関連に関する解析

Tuan Hai Nguyen, Tho Duc Pham, 比嘉直美, 岩下華子, 竹村太地郎, 大西真, 森田公一, 山城哲

Microbiology and Immunology, *in press*

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：森田公一教授)

緒 言

コレラは *Vibrio* 科 *Vibrio* 属のグラム陰性桿菌 *Vibrio cholerae* の感染により起こる腸管毒素性胃腸炎である。*V. cholerae* は菌体部分の O 抗原の違いにより 200 種類以上の血清群がある。その内 O1 および O139 血清群に属するものがコレラの原因となる。*V. cholerae* O1 はさらに 2 つの生物型 (biotype) に分類され、それぞれ *V. cholerae* O1 biotype classical、biotype El Tor と呼ばれる。*V. cholerae* は外来性のモバイルエレメント等を旺盛に取り込み、その結果ゲノム中に genomic island (GI) として保有する事となる。

これまで 7 回のコレラパンデミックが記録されているが、最初の 6 回は biotype classical が原因であり、1961 年より現在まで続く第 7 次コレラパンデミックは biotype El Tor が原因である。biotype El Tor は、*V. cholerae* O1 が El Tor 型毒素遺伝子を保有するモバイルエレメント CTX phage^{El Tor} および *Vibrio* seventh pandemic island (VSP)-I、VSP-II を獲得した結果出現したとされている。VSP-II は部位特異的にゲノム中にインテグレーションされ、その上流および下流にはそれぞれ attachment sequence left (*attL*) および *attR* が形成される。主要な GI である VSP-II は病原性との関連が示唆されているが、十分解明されているとは言い難い。

本研究では様々な *V. cholerae* 菌株を用いて VSP-II の種類、菌株における分布、

VSP-II 特異的 *attL* との関連を通じ、VSP-II に関する基礎的知見を得るとともに、第7次コレラパンデミックにおける *V. cholerae* の変遷との関連を解明する事を目的とした。

対象と方法

分離された年、地域が異なる環境由来または患者由来の *V. cholerae* 株 178 株の全ゲノム解析を次世代型シーケンサーで行った。またデータベース上の *V. cholerae* 10 株の情報も合わせて解析を行った。

結 果

解析した 188 株の *V. cholerae* の内、175 株が第7次コレラパンデミック *V. cholerae* O1 および O139 株で、他は *V. cholerae* O1 pre-7th pandemic 株または *V. cholerae* non-O1/non-O139 株であった。第7次コレラパンデミック株の内、約 86% (151 株) が何らかの VSP-II を保有しており、内訳は典型的 VSP-II を保有するものが 36% (55 株) で、残り 64% (96 株) は短駆型 VSP-II であった。新奇な VSP-II が *V. cholerae* non-O1/non-O139 の 2 株に見られた。

既知の 14-bp 配列 VSP-II 特異的 *attL* の他に、塩基配列モチーフから新たに 6 種類の *attL* 様配列が確認された。VSP-II を有する第7次コレラパンデミック 151 株の内、既知の 14-bp 配列 *attL* は 91% (138 株) に見られ、他の 6 種類は残りの 9% (13 株) に見られた。第7次コレラパンデミックの原因となった biotype El Tor の初期の菌群である wave1 株では 6 種類の *attL* 様配列が見られたが、wave2 および wave3 株では、それぞれ 2 および 1 種類と減少した。第7次コレラパンデミック株の内、新奇の *attL* 様配列 13-bp 配列を持つ 28 株の 86% は VSP-II が欠落していた。

本研究において、6 種類の新奇な GI が 11 株の *V. cholerae* に見られ、その内 *V. cholerae* non-O1/non-O139 株が 7 株であった。

考 察

これまで第7次コレラパンデミック株は普遍的に VSP-II を保有するとされていたが、本研究により保有率が 86% である事が解明された。第7次パンデミック wave1、および wave2 株は典型的 VSP-II を保有していたが、wave3 株においては短駆型 VSP-II に置換された事が確認され、短駆型 VSP-II を持つ *V. cholerae* 株は、標準型 VSP-II を持つ株に比べて *V. cholerae* 株生存に有利である可能性が示唆された。本研究において 6 種類の新奇 *attL* 様配列を報告したが、wave1、2、3 と年代が経つに従ってその種類が減り、淘汰作用の可能性が示唆された。第7次コレラパンデミック株においては、新奇の 13-bp *attL* 様配列を持つ 86% が VSP-II 欠落株であった事を鑑みると、同配列は *V. cholerae* にとって VSP-II の保持に不利に働く可能性が示唆された。