

論文の内容の要旨

論文題目 Ethno-genetic and ethno-biological studies of Nepalese indigenous populations

(ネパールの先住民に関する民族遺伝学及び民族生物学的研究)

氏 名 ナンダ バハドゥラ シン

ネパールは中国とインドの間に位置し、その人口は2001年7月の時点でおよそ2千5百万人で、75を越える言語および方言を話す61の民族集団で構成されている。その民族集団は、主としてコーカソイド系（アーリア系）とモンゴロイド系を背景とし、歴史的に前者はネパール南部に、後者は北・東北部に展開している。これら民族集団の形成過程については伝記・史書に記されているものの、自然科学的検証あるいは遺伝学的検討はなされて来なかった。本研究では、異なる民族分類上の背景を持ち、比較的隔離されたネパールの先住6民族について、遺伝学的解析と疫学的検索からそれらの民族の、環境への適応と民族形成時における他民族との関わりを知ることを目的とした。

本研究で対象としたのは、Chepang（チェパン）族、Chidimar（チディマール）族、Gurung（グルン）族、Munda（ムンダ）族、Raute（ラウテ）族とThakali（タカリ）族である。言語学的視点からは、チディマール族はインドヨーロッパ語族に分類され、チェパン・グルン・ラウテおよびタカリ族はシナ・チベット語族のチベット・ビルマ諸語に、ムンダ族はオーストロアジア語族のムンダ諸語に分類される。コーカソイド系とモンゴロイド系先住民の混血によると言われるタカリ、その外見からドラヴィダ系とも言われるムンダ、最も他から隔離されてきたネパール唯一の非定住狩猟採集民であるラウテ等、その由来には不明な点が多い。

試料提供者の同意承諾を得た後、チェパン72人、チディマール35人、ムンダ88人、ラウテ102人から血液試料を、グルン68人、タカリ91人から爪試料を採取し、以下の検索に用いた。

熱帯熱マラリア抵抗性を示すことが知られるグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の

有無を、フォルマザンリング法を用い4集団 297 の血液試料について検索した。その結果、ラウテで 25.5%、ムンダで 7.7%、チェパンで 3.0%の欠損が確認された（男性試料による）。チディマールには欠損は見られなかった。前3集団の欠損頻度は、その居住する高度が高いと下がる傾向が見られ、高度依存的分布を示すマラリア症による選択が考えられた。フォルマザンリング法で見いだされた 31 の G6PD 欠損個体について、その分子背景を明らかにするためPCR法とシーケンシング法による遺伝子解析をおこなった。その結果、G6PD 欠損をになう Coimbra、Mahidol、Mediterranean 及び Orissa 型突然変異を見いだした。インドの非アーリアンに分布する Orissa 型と、主としてコーカソイド系に見いだされる Mediterranean 型がムンダに、東南アジアのモンゴロイド系に見られる Mahidol 型がラウテに、主に中国で見いだされる Coimbra 型がムンダとチェパンに存在した。これら集団特異的な突然変異のネパールの先住民族における分布は以下のことを示唆している。すなわち、ラウテに Mahidol 型、チェパンに Coimbra 型が存在したことは、これら2集団のモンゴロイド系出自に合致するが、ムンダの民族形成には複数の異なる民族の混合・流入が示唆された。

ダフィー抗原は三日熱マラリア原虫の受容体で、非発現型のアフリカのダフィー・ヌル型は三日熱マラリアに抵抗性を示す。アジア型ダフィー・ヌルの検索過程において、ダフィー遺伝子のプロモータ領域とコード領域に新たな変異を見いだした。それらの多型性を東南アジアのモンゴロイド集団で確認した後ネパールの6先住民族に適用した。プロモータ領域に見いだされた1塩基 T の挿入は6集団全てに見られ、その起源の古さを示した。コドン 69 にロイシンからフェニルアラニンへの置換をもたらす C から T への塩基置換が見いだされた。この置換はダフィー A 型とハプロタイプを構成し、コーカソイド系のチディマールでは見いだされなかった。

バンド3タンパクは赤血球膜タンパクの1つで、その9アミノ酸残基欠失は、マラリア抵抗性を示すと言われる東南アジア型卵形赤血球症を惹起する。9アミノ酸残基欠失、すなわち、27塩基対欠失はオーストロネシア語族を話す集団特有と考えられている。ネパールの4モンゴロイド系を含む6集団でこの欠失が全く見いだされなかったことは、民族形成過程におけるオーストロネシア語族の非関与を支持した。

ケモカイン受容体遺伝子 CCR5 には、コーカソイド系に偏在する32塩基対の欠失型対立遺伝子が見ついている。CCR5 はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の補助受容体であり、変異型ホモ接合体は HIV 感染が阻止される。今回の検索で、欠失型はコーカソイド系チディマール（遺伝子頻度 0.086）に見いだされたのに加え、過去に混血があったとされるタカリでも低頻度（0.016）ではあるが存在した。他4集団では皆無であった。

ストローマ細胞由来因子 (SDF1) の遺伝子には、人類集団で多型性を示す SDF1-3'G/3'A 変異が知られ、SDF1-3'A の頻度はメラネシアで高い。ネパールの6集団全てに SDF1-3'A が見いだされ、その頻度は 0.064（ラウテ）~0.287（タカリ）であった。これらの頻度は概ねコーカソイド系及びアジア大陸部モンゴロイド系と同等であった。

癌抑制遺伝子 p53 のコドン 72 には、プロリン型とアルギニン型の2つの対立遺伝子が存在し、人類集団で広く多型性を示している。また、遺伝子型によって癌の罹患率が変わるという報告もあ

る。検索の対象とした6集団ではプロリン対立遺伝子頻度は、コーカソイド系のチディマールで高く(0.786)、ムンダを中間に(0.500)、モンゴロイド系のタカリ、チェパンおよびグルンにおいて低かった(0.220~0.353)。モンゴロイド系のラウテが0.627と高い頻度を示したのは、隔離小集団のためと推測された。

近年、メダカの体色変異を説明する遺伝子の1つとして同定されたAIM1遺伝子は、ヒトにおいてコドン374の変異(ロイシンからフェニルアラニン)とその多型性が相次いで報告された。いわゆる人種レベルでは、白人のみに高頻度にフェニルアラニン型が報告されているが、皮膚色との関連は不明であった。本研究において、有色のコーカソイド系のチディマールでフェニルアラニン型の対立遺伝子頻度は0.114と存在はするものの低い値を示した。モンゴロイド系のチェパン、タカリ、グルンおよびラウテで、フェニルアラニン型は皆無であった。ムンダにおいてフェニルアラニン型が低頻度で見いだされたことは、G6PD同様コーカソイドからの遺伝子拡散を示唆した。いわゆる白人コーカソイドと対極的に、有色のコーカソイド系でフェニルアラニン型の対立遺伝子頻度が低い値を示したことは、ヒトの皮膚色変異に対しAIM1遺伝子多型の関与を示唆することが出来た。

アルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)はアルコール代謝に関与し、その変異型対立遺伝子ALDH2*2はモンゴロイド系民族に分布する。対象とした6集団で、ALDH2*2はモンゴロイド系のチェパン、グルン、ラウテおよびタカリにのみ見いだされ、チディマールはもとより、ムンダでも存在しなかった。前4集団でのALDH2*2の頻度は、東北アジア(中国・韓国・日本)より東南アジア及びチベットのモンゴロイド集団に類似した。

上記7遺伝子座の遺伝子頻度データを用いNei及びCavalli-Sforzaの遺伝距離を算出した。それら遺伝距離をもとに6集団の類縁関係を調べた。系統樹の作成には、近隣結合法と平均距離法を用いた。いずれの遺伝距離を用いてもモンゴロイド系のグルン、タカリ、チェパンは1クラスターを形成し、ムンダとラウテをはさみ、コーカソイド系のチディマールは他端に位置した。この、遺伝子頻度に基づく系統関係のトポロジーは言語による民族の分類と良く一致した。その、使用言語・外見から独立した分類をされてきたムンダがモンゴロイド系の内側に位置したことは、民族形成にかかわる主要な骨子がモンゴロイド系であることを示している。

B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、及び、ヒトT細胞指向性レトロウイルス(HTLV-1)のチェパン、ムンダ、ラウテにおける感染状況を血清疫学的に検索した。HCVおよびHTLV-1は調査された3集団には見いだされなかった。HBV感染歴は、ラウテで31.4%、ムンダで5.7%であった。ラウテに1名HIV-1抗体陽性者が見いだされたことは、遺伝子解析の結果が、ラウテが従来隔離されてきた集団であることを示しているのに対し、近年の外界からの接触を示した。前述のp53多型がHCV感染に影響するとの報告がなされたのに対し、本研究ではHBV保持者と多型について関連の有無を調べた。HBV保持者は特定の対立遺伝子を保有することは無かった。

本研究は、ネパールの先住6民族を特徴づけるために民族遺伝学・生物学的研究をおこなった。これら先住民は比較的隔離されてきたことが示されたが、その民族形成過程において他集団からの

遺伝子流入も示された。すなわち、コーカソイド系とモンゴロイド系との混血によると言い伝えられるタカリには、コーカソイド系遺伝的特徴の混入が見られた。言語からモンゴロイド系に該当するラウテは、遺伝的にも全くモンゴロイドの特徴を示していた。ムンダに関しては、モンゴロイド系の基盤の上にコーカソイド的遺伝子の流入が見られた。以上より、これまで自然科学的手法がとられてこなかったネパールの民族集団の位置づけを遺伝的背景からおこない、今後の民族集団遺伝学的研究の基礎となった。