

論文審査の結果の要旨

氏名 木村 亮介

サイトカインは、種々の細胞で産生され、特に免疫系において重要な役割を担う生理活性物質である。サイトカイン遺伝子の多型が多因子疾患と関連するという知見が報告され、これらの多型の多くは発現制御に影響を及ぼすものであると推測されている。しかし、これまでにその発現制御への影響が実証された例は多くない。本研究では、2つのサイトカイン遺伝子 (*ILB* と *SDF1*) に注目し、多型と発現制御との関連を調べるため実験をおこなった。また、アジア太平洋地域の集団において *SDF1* 遺伝子のアリル頻度及びハプロタイプ頻度を明らかにすることにより遺伝疫学研究の基礎データを収集し、同地域における、民族の移動や遺伝的交流といった集団の歴史に言及したのが、本論文である。

本論文は7章から構成されている。第1章で研究全体の背景の説明と目的の位置づけが、第7章で全体のまとめがなされている。第2章から第6章のうち、前3章は第1部を、後2章は第2部を構成している。

第1部では、サイトカイン遺伝子発現に及ぼす多型の解析がなされている。まず、インターロイキン-1 β (IL-1 β)を例にとり、遺伝子発現にはたらく多型のシス作用を検出するため、アリル特異的転写産物定量をおこなっている。その結果、C+3954T多型は遺伝子発現に影響を及ぼさないこと、-31Tアリルは-31Cアリルに比べ約2.2倍の転写産物を産生することを示した。本研究は、*IL1B*多型が如何に疾患と関係するかを解く鍵を示すとともに、ハプロタイプ解析と組み合わせたアリル特異的転写産物定量が発現制御に関わる多型を同定するのに有用であることを示した。次に、白血球の遊走において重要な役割をもつケモカインのひとつである、ストローマ細胞由来因子 (*SDF-1*) を対象に、疾患感受性多型と言われる G801A について、多型とDNAのメチル化を調べた。3'非翻訳領域における部位特異的脱メチル化を観察し、その脱メチル化のレベルは、*SDF-1*mRNAの発現レベルと有意に相関し、遺伝子発現に関わることが示唆された。しかし、遺伝子型間の比較においては、*SDF-1*mRNAレベルおよびメチル化レベルに有意な差は無く、G801A多型の*SDF1*遺伝子発現への関与を否定した。次に、主要なハプロタイプを同定し、ハプロタイプの発現への影響を、薬剤刺激感受性と共に検索した。その結果、*SDF-1*mRNA発現量はハプロタイプ間で有意に異なることが示され、*SDF-1*mRNA量に関連する多型の存在を示した。

第2部は、*SDF-1* 遺伝子多型・ハプロタイプの地理的分布からアジア・オセア

ニアにおける民族の来歴に言及している。*SDF1-3'A* の東南アジアからメラネシアにかけての分布を詳細に調査した。*SDF1-3'A* の頻度は、東南アジア大陸部で比較的的低く、メラネシアでは高かった。東南アジア島嶼部では中間の値を示し、西から東へと上昇する傾向がみられた。このような *SDF1-3'A* の分布は、東南アジア島嶼部のオーストロネシア語民集団においてオーストラロイド集団との遺伝的交流が東に行くほど大きかったことを示唆した。更に、ハプロタイプタグ多型を用いて、東南アジアの 10 集団について *SDF1* ハプロタイプ頻度を推定するとともに、ハプロタイプ頻度から集団の遺伝的分化を観察し、ムラブリ族の遺伝的分化が進んでいること、東南アジア島嶼部のオーストロネシア語民集団における大陸集団からの遺伝的分化に、オーストラロイド集団からの遺伝子流入が大きな役割を果たしており、その大きさは西から東へと大きくなることを示唆した。

以上より、本論文では、*IL1B* および *SDF1* 遺伝子において、アレルおよびハプロタイプ間の転写産物量の相違を検出し、*SDF1* 多型の分布を明らかにした。これらの結果は、これまでの遺伝疫学研究の解釈や今後の研究にとって有意義なものである。アレル特異的転写産物定量は、多型が発現制御に及ぼすシス作用を検出する上で有効な手段であり、遺伝子多型解析に強力な戦略をもたらすものと期待される。また、*SDF1* 多型・ハプロタイプの分布は、アジア太平洋地域の人類集団の歴史を理解する上で多大な情報をもたらし、多型が発現に及ぼす影響の解析と併せて、人類の遺伝的適応・民族の移動に関する人類学分野への貢献は高く評価できるものである。

本論文は、指導教員である石田貴文を始めとした共著論文であるが、共著者である西岡朋生は細胞株の樹立を補助し、他の共著者は試料収集における協力者である。本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこないその論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。