

論文審査の結果の要旨

氏名 中山 一大

多様な霊長類の体色を生じさせた生物学的背景は未だ不明であり、それを明らかにするには、分子基盤である関連遺伝子の研究が不可欠である。ヒトを始めとし、アジアに分布する霊長類であるマカク、テナガザルにおける体色多様性の分子基盤を解明するために、これらの種の色素形成に関する主要な遺伝子の多様性を検索したのが本論文である。

本論文は5章から構成されている。第1章に先立ち研究全体の背景の説明と位置づけがなされている。第1章では、多様な皮膚色を有するアジア・オセアニア人を対象に、Gタンパク質共役型レセプターでメラニン生合成経路を制御しているMC1R遺伝子(MC1R)の多様性を調べた。その結果、対象集団中に合計12種類のハプロタイプが確認され、タンパク質レベルでは野生型と9種類の変異型が存在することが明らかになった。中でも、メラネシア人のような暗色の皮膚の集団では専ら野生型が分布していた。一方、明るい皮膚色を有する高緯度アジア人の集団では多数の変異型が存在していた。cAMP生成を指標とした*in vitro*における機能解析の結果、これらの変異型は野生型よりも有意に低い活性を示した。これらの結果から、野生型と変異型の分布頻度の差、そして機能的な差がアジア・オセアニア地域における多様な皮膚色をもたらす遺伝的背景の1つであると示したことは高く評価される。

第2章では、脊椎動物の色素形成に重要な役割を果たしているAIM-1タンパク質(AIM-1)で見いだされたLeu374Phe多型についてその分布を、コーカソイド、モンゴロイド、ネグロイド、オーストラロイドの4大人種について調査した。その結果、Phe型アレルがコーカソイドにのみ高頻度で存在し、他の人種は全てLeu型アレルを有していることが明らかになった。各種ホモログのアミノ酸配列を比較したところ、374部位ではLeu残基が進化上完全に保存されていることが明らかになった。このことから374部位のLeu残基は機能的に重要であり、Phe残基への置換によってAIM-1の機能が変化し、メラニン合成効率が低下することが予測された。高頻度のPhe型アレルが、コーカソイドで一般的な明るい皮膚色の遺伝的背景であることが考えられる上、その悉無的分布は新たな集団マーカーとしても注目された。

第3章では、旧世界ザルで一般的に観察されるアグチ様パターンに関し、MC1Rの関与を探るため、マカク18種のMC1Rの塩基配列を決定した。MC1Rを恒常的活性型に変化させ、アグチパターンを消失させるアミノ酸置換は、非アグチ様パタン

を示すシシオザル種群において確認されず、これらの黒い体毛色には他の遺伝子の関与が考えられた。

第4章では、種間、種内での体毛色多様性が著しいテナガザルについて、*MC1R* のハプロタイプを検索した。その結果、*MC1R* ハプロタイプとシロテテナガザルの体色多様性との間に有意な関連性は見られなかった。しかし、*in vitro* における機能解析の結果、テナガザルの *MC1R* は恒常的活性型に進化している可能性を示した。

第5章では、各種霊長類における *agouti* 遺伝子の分子進化学的解析をおこなった。その結果、マカクにおいては、アグチ様パターンを示すトクザル種群、カニクイザル種群では非同義置換率が同義置換率より低いものに対して、シシオザル種群では非同義置換率が同義置換率よりも高くなっていることが明らかになった。シシオザル種群のサルのように捕食者が存在しない環境に生息している場合は、捕食者からの隠蔽効果を有すると考えられるアグチ様パターンへの制約が薄れ、遺伝的多様性が増すという解釈が成立した。一方、PCR とサザンブロットィング解析の結果から、驚くべきことに、テナガザルでは *agouti* が欠損していることが示された。マウスでは *agouti* のヌル変異体は、アグチパターンが消失し完全に黒い毛色を呈すること、テナガザル *MC1R* が恒常的活性型であることを併せると、テナガザルの毛色の祖先型は、アグチ様パターンの無い黒色であったと推測された。

以上より、本論文では、ヒト・テナガザル・マカクと異なる分類群に属する霊長類の仲間で *MC1R*, *AIM1*, *agouti* といった色素形成関連遺伝子の分子情報を明らかにし、皮膚色・毛色を環境に対する遺伝的適応の観点から論じたことは高く評価された。

本論文は指導教員である石田貴文をはじめとした共同研究者との共著である。石田は指導教員として、竹中修・庄武孝義は霊長類試料提供者として、他はヒト試料提供者としてであり、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。