

論文審査の結果の要旨

木村正子

卵形赤血球症はアジア太平洋地域に住む人類集団中に比較的高い頻度で見いだされ、その分布をもとに東南アジア型/メラネシア型卵形赤血球症 Southeast Asian/Melanesian ovalocytosis (SAO)と呼ばれている。SAO の疫学的調査から、SAO がアジア地域におけるマラリア抵抗性形質の一つである可能性が指摘されてきたが、その有無、機構に関しては、報告間で異なる見解が示され、矛盾を残したままであった。SAOの原因となる分子機序としては、バンド3タンパク質をコードする遺伝子の27塩基対欠失(B3Δ27)が報告された。この欠失はヘテロ接合体で卵形赤血球症を呈するが、ホモ接合体は胎児期に致死であるとされている。B3Δ27による卵形赤血球症が、そのマラリア抵抗性によって選択されてきたならば、B3Δ27はマラリアによる淘汰圧の下での平衡多型の例として考えられる。この形質は、アジア太平洋地域における人類集団のマラリアへの遺伝的適応という観点からも非常に興味深く、卵形赤血球症とマラリアについて分子-民族疫学的研究をおこない、得られた知見をまとめたのが本論文である。

本論文の本文は4つの部分から構成されている。第I部で研究全体の背景の説明と位置づけがなされ、第II・III部に研究成果が提示され、第IV部が全体のまとめに充当されている。

第I部では、卵形赤血球症についてこれまでになされてきた研究を中心に本研究の背景が紹介されている。

第II部のII-1章では、アジア太平洋地域に住む44集団、計3881人についてB3Δ27の分布検索をおこない、これまで顕微鏡観察から報告されてきたSAOの頻度に比べB3Δ27の頻度が低く、SAOにはB3Δ27以外の原因によるものが含まれていることを示唆した。B3Δ27の分布がオーストロネシア語族の集団の分布とよく一致していたことから、B3Δ27はオーストロネシア語族の集団の移動とともに、アジア太平洋地域に拡散したとの説を提唱した。II-2章では、B3Δ27の起源を探るべく、バンド3遺伝子の塩基配列の変異を調べ、ハプロタイプの同定と解析をおこなった。その結果、B3Δ27を持つバンド3遺伝子は全て同じハプロタイプを持つことが示され、B3Δ27が単一起源であることを強く示唆した。B3Δ27を担うハプロタイプの分布からB3Δ27は、アジア大陸から島嶼部で起きた可能性が高いと考えられた。考古学的・言語学的知見と併せ、B3Δ27は紀元前三千年から紀元前二千年の時期に、オーストロネシア語族内に生成・伝播したと考察し、初めてB3Δ27の由来に言及することが出来た点は、人類学・民族学的見地からも高く評価されるものである。

第 III 部の III-1 章では、B3Δ27 による卵形赤血球症について、B3Δ27 はマラリア感染による有症状率には影響を与えないことを明らかにした。また、マラリア感染者においては、B3Δ27 の存在とマラリア原虫の種類には関連が無いことが判明した。本研究の結果に臨床疫学のデータを援用すると、B3Δ27 は感染を防ぐのではなく感染後の症状の重篤化を防ぎ、マラリアへの抵抗性に寄与していることが考えられた。III-2 章では、B3Δ27 以外の原因による卵形赤血球症とマラリア感染との関係を調べ、高頻度で赤血球が卵形を示す個体では、有意にマラリア感染率が低下していることが観察され、B3Δ27 以外の機序によっておきる卵形赤血球症にマラリア抵抗性の存在が示された。III-3 章では B3Δ27 以外の原因による卵形赤血球症において、膜タンパク質のスペクトリンとバンド 4.1 の関与が示され、アジア太平洋地域における卵形赤血球症の分子基盤は複数存在することが示された。

以上より、本論文では、これまで顕微鏡観察によって SAO として報告されていた卵形赤血球症には、様々な分子機序に起因するものがあること、B3Δ27 の起源は単一であり紀元前三千年から紀元前二千年頃に東南アジア島嶼部のオーストロネシア語族に遡ること、B3Δ27 はマラリア感染を防ぐのではなく症状の重篤化を抑えることを明らかにすることにより、先行研究の不備を補い、矛盾を解明した点は人類学のみならず基礎医学の視点からも高く評価される。さらに、アジア太平洋地域における人類の拡散と小進化を研究する上で、有用な分子指標を提示し得たことは、今後の発展が大いに期待されるものである。

本論文は石田貴文他との共同研究に基づいている。石田は指導教員として、その他の共同研究者は試料・抗体提供者の立場から共著者として参画している。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。