

## 論文審査の結果の要旨

氏名 五條堀 淳

本論文は4章からなり、第1章はイントロダクションであり、研究の目的と背景が述べられている。第2章は本研究でもちいた材料と方法が詳述されている。第3章は本研究によって得られた結果が、第4章では結果の考察が述べられている。

ヒトゲノム上のタンパク質をコードする遺伝子のうち、どれだけが適応進化をしたかという問題は分子進化学や集団遺伝学において長らく議論されてきた。適応進化を検証する方法として種内変異 (polymorphism) と種間変異 (divergence) を対比する方法があり、進化の段階を多型 (polymorphism) と固定 (fixation) に分けて考える事で、自然選択の検出力を高める事が期待される。集団中に新たな変異が導入された時、その変異が有害であったならば負の自然選択によって集団より除去され、有害でなかった場合その変異は多型となり、遺伝的浮動によりその変異の頻度は時間とともに増減する。集団中に除去されずに残った変異体は、そのまま遺伝的浮動により偶然に集団中に固定することもあり、生存に有利な変異であった場合は、正の自然選択により急速に固定する。前者の段階を進化の多型の段階、後者を固定の段階とすると、多型の段階では負の自然選択が遺伝的浮動とともに重要な力であるのに対し、固定の段階では遺伝的浮動に加えて正の自然選択の働きも重要となる。このように多型と固定の段階において主に働く自然選択の種類が違う事から、本論文では非同義置換を1つの塩基置換で起こりうる75種類の elementary amino acid change に分類し、75種類すべての elementary amino acid change のそれぞれに対して、多型のなりやすさの指標である P I (Polymorphism Index) と、固定のしやすさの指標である F I (fixation Index) を定義して、この2つの段階を対比する事で、変異に対して自然選択がどのように作用するかを検証している。

ヒトの SNP を由来型アレルの頻度別にみると、低頻度の SNP では非同義置換/同義置換比 (A/S比) が高頻度のものと比べて高かった。これは有害突然変異がヒトの集団の中で低頻度に蓄積していることを示している。  $F I = (\text{固定} A/S) / (\text{コモン多型} A/S)$  と定義し、F I の観測値が期待値を上回るかどうかで正の自然選択の有無を検証

したが、強い正の自然選択は検出されなかった。次にアミノ酸変異を一塩基置換のみでおこる75種類の elementary amino acid change に分類し、それぞれのアミノ酸変異について A/S 比を多型と固定の段階で比較している。また、各アミノ酸変異について期待される変異の数 (new mutation の数) を解析に用いた遺伝子の塩基組成から計算している。ここで、 $PI = (\text{レア多型 A/S}) / (\text{new mutation A/S})$  とし、アミノ酸変異の多型のなりやすさの指標としている。FI はアミノ酸変異ごとに再計算しアミノ酸変異の固定のしやすさとしている。75種類のアミノ酸変異の FI について  $\chi^2$  検定を行うと有意差があることから、FI は75種類のアミノ酸変異について一様ではない事を示した。また、ヒトゲノム全体で正の自然選択を受けているアミノ酸変異の割合は10.4%–12.8% であると推定している。また、アミノ酸の物理化学距離は FI を説明しない事、すなわち、アミノ酸の固定のしやすさはアミノ酸の物理化学距離によらないことを示した。FI と PI の相関分析をおこない、多型になりにくいアミノ酸の変異は負の自然選択を受けやすい変異であり、正の自然選択と負の自然選択は同じ種類のアミノ酸変異 (PI が低い=多型になりにくい変異) に強く作用する事を示した。

以上、本研究はヒトゲノム SNP データならびにヒトに最も近縁な現生種であるチンパンジーゲノム配列データから対立遺伝子の多型と固定の様態を明らかにすると共に、ヒトの適応進化を検証するための貴重な知見を明らかにしている。なお、本論文は米国シカゴ大学の Chung-I Wu 博士、Hua Tang 博士、Joshua Akey 博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって、博士 (理学) の学位を授与できると認める。