

# 論文審査の結果の要旨

氏名 勝村 啓史

本論文は4章で構成されており、第1～2章は集団遺伝学を基礎としたメダカのサンプリング方法の確立と日本列島に棲む野生メダカ集団の集団構造の調査結果が述べられている。第3～4章はメダカ *CYP* 遺伝子ファミリーの多型スクリーニングと見つかった多型の細胞系およびメダカ生体を用いた機能解析結果が述べられている。

第1章では、まずメダカ系統維持個体群で十分に集団間多様性が評価できるかが検討された。東アジア 33 地域 35 個体の系統維持個体群 (*grid-based samples*) と関東地方 3 地域 373 個体の自然集団 (*deme-based samples*) を用いて、*mtDNA D-loop* の塩基配列から求めた集団遺伝学的統計値が比較された。その結果、遺伝子多様度と塩基多様度は、*grid-based* 法で得られたサンプル群でより高く、地域集団の遺伝的分化を示し、*grid-based* 法で効率よく集団間多様性を評価できることが示された。なお、この第1章の内容は論文提出者を第一著者として米国の査読つき専門誌 *Gene* に 2009 年出版された。

第2章では、より広くメダカの集団内多様性を明らかにし、集団構造と集団史を把握する目的で南日本グループのメダカを中心に、佐賀、広島、岡山、沖縄で論文提出者みずからが野生メダカを採集し、さらに北関東・東北のメダカ DNA サンプルを加え、計 13 地域 976 個体について *mtDNA D-loop* の塩基配列を決定した。遺伝子系統樹解析から、北部九州集団が系統樹のルートに位置し、もう一つの北部九州集団が本州メダカ集団とクラスターするパターンが示された。これは、現在の南日本グループのメダカの遺伝的多様性が、北部九州を起源とすることを示唆する。なお、この第2章の内容は論文提出者を第一著者として日本の査読つき専門誌 *Anthropological Science* に 2011 年出版された。

第3章では、メダカ *CYP* とヒト *CYP* について、20 個のオルソログ遺伝子ペアが同定され、そのうちメダカの *CYP1A*、*CYP1B1*、*CYP5A1*、*CYP20A1* について、ヒトで SNP が存在する領域と相同であるメダカのゲノム領域を対象に 27 地域のメダカ集団の塩基配列が決定された。その結果、メダカ *CYP* においてもアミノ酸レベルで多様なバリエーションが存在することが示された。次に、メダカ集団間で見つかった *CYP* アレル間の機能比較を行った。その結果、地域集団 Tanabe と Maegok の *CYP1B1* アレル間に酵素活性の有意な差が見られた ( $p < 0.05$ )。測定に用いた基質は、ヒト *CYP1B1* のアレル間でも有意な活性差を示す。以上から、メダカ集団には機能的にヒトと類似なアレルバリエーションが存在することが示された。

第4章では、高活性型 *CYP1B1* アレルを持つ Tanabe と低活性型 *CYP1B1* アレルを持つ Maegok を用いて、遺伝子型間で尻ビレ形態に違いが見られるかが検討された。その結

果、*CYP1B1* の遺伝子型がメダカ雌雄間の尻ビレの形の違いに関与することが示された。ヒト *CYP1B1* において、アレル間で酵素活性が異なる。そこで、それらアレルの *CYP1B1* ハプロタイプ頻度に着目し、ヒトでの地域間の頻度差を *in silico* で調査した結果、高活性型 *CYP1B1*\*3 ハプロタイプ頻度は、アフリカ人で高く、アジア人では低かった(<12%)。古典的な形態人類学の成果から、歯冠データからアフリカ人やヨーロッパ人では、アジア人と比較して性的二型が顕著であることが示されてきている。すなわち、ヒトにおいても *CYP1B1* 酵素活性と性的二型の程度の違いのパターンが一致する発見があった。ヒトでの結果と今回のメダカの結果から、*CYP1B1* は地域集団間の性的二型の程度に関与する多数の遺伝子の中の一つであることが示唆された。

以上のように4章からなる論文で論文提出者は、(1)メダカ集団からヒト集団で見つかる多型と類似する多型を見つけ、(2)メダカの表現型解析からヒトでの機能推定が可能であることを示した。これにより、豊富な多様性を持つメダカ地域集団を用いることで、ヒトで地域集団間の形質の違いをもたらす遺伝子多型を分析し、そのメカニズム解明が期待できる。こうした研究自体が世界的にはほとんど前例がなく新規性に富んでいる。これらの発見はほとんど全て論文提出者の実験とデータ解析によるものである。したがって博士(生命科学)の学位を授与できると認める。