

論文審査の結果の要旨

氏名 山口 今日子

ヒトの皮膚色でみられる地理的変異は、様々な分野で研究の対象となってきた。特に進化人類学では、皮膚色の地理的変異の起源を、主として異なる環境への適応として説明してきた。すなわち、暗い皮膚色は、低緯度地域において過剰な紫外線に対する防御の役割を果たす一方で、高緯度地域においてはビタミン D 合成を阻害するなどの有害な効果をもたらすため、紫外線照射量の違いに応じた皮膚色の地理的勾配が、自然淘汰によって生じたのだとされる。近年の分子遺伝学的研究は、ヒト皮膚色の多様性の遺伝学的基盤を徐々に明らかにしつつあり、この仮説の検証につながるものと期待される。しかしながら、これらの研究の多くはヨーロッパ由来の集団を対象としたものであり、アジア集団を対象としたものは依然として少数である。また、従来の研究には、被験者の皮膚色のデータを質問紙や色見本による分類に基づいて収集しているものが少なくなく、より客観的な皮膚色測定の方法が望まれる。本論文では、東アジア集団における皮膚形質と遺伝的多型との関連を調べることを目的として、沖縄在住の日本人 653 人から DNA 標本を得るとともに、各被験者に対して、分光光度計による皮膚反射率の測定、および目視によるそばかすの有無の判定を行った。

本論文は2章からなる。第1章では、日本人集団において、メラノコルチン1受容体(MC1R; melanocortin 1 receptor) 遺伝子の多型と、皮膚形質との関連を検証した。MC1Rはメラノサイトにおけるメラニン合成に関与するタンパク質であり、それをコードする遺伝子、MC1Rにおける変異は、皮膚色に影響を与えることが知られている。また、MC1Rのコード領域はアフリカ集団では高度に保存されている一方で、ヨーロッパ起源の集団では多くの同義・非同義置換を含むことが報告されている。この知見は、アフリカの低緯度地域ではMC1Rに純化淘汰が作用しているのに対し、ヨーロッパではこの淘汰が緩和されているという仮説と合致する。本論文第1章では、日本人標本で、MC1Rのコード領域のDNA配列を決定し、10個の非同義変異の存在を確認した。これらのうち、R163QとV92Mの2つの1塩基多型(SNPs; single nucleotide polymorphisms)については、派生型アリの頻度が、それぞれ78.6%、5.5%であった。また、他の8個のSNPsについては、派生型アリの頻度がそれぞれ5%未満であったため、まれな変異として一括して扱った。先行研究によりヨーロッパ由来の集団において皮膚色との強い関連が報告されているアリは、日本人標本では確認されなかった。重回帰分析により、R163Qの派生型アリをもつこと、およびまれな変異の派生型アリをもつことには、分光光度計で測定された上腕内側の皮膚色を、明るくする効果があることが示唆された。一方、V92Mの派生型アリをもつことと、そばかすがあ

ることとの間には有意な関連が見出された。*MC1R*に関しては、東アジアにおいても最近の急速な自然淘汰の痕跡が報告されており、第1章の結果は、より明るい皮膚色が有利となるような自然淘汰が東アジアで起こり、これによってR163Qの派生型アレルの頻度が増加したという可能性を提起する。

第2章では、上記の日本人標本を discovery sample (295人) と replication sample (358人) に分け、皮膚形質と関連するSNPsの探索を行った。Discovery sampleでは、ヨーロッパ由来の集団において皮膚色との関連が示唆されているSNPs、および東アジア集団において最近の急速な自然淘汰の痕跡が報告されているか、そのような報告のある領域の近傍に位置するSNPs (合計57個) について、皮膚形質との関連を分析した。Replication sampleでは、discovery sampleでの分析の結果を踏まえ、皮膚形質と関連するSNPsの候補を絞り込んだ。これらの作業を通じて、*OCA2* (*Oculocutaneous albinism II*) 遺伝子内の2つのSNPs (A418T、H615R) と上腕内側の皮膚色との間、および*OCA2*の10kb上流に位置する*HERC2* 遺伝子内のSNP (rs916977) と額の皮膚色との間に、それぞれ関連が示唆された。*OCA2*内の2つのSNPsの派生型アレルは、相互に独立に皮膚色を明るくする効果をもつこと、また、*HERC2*内のSNPの派生型アレルは、皮膚色を暗くする効果をもつことが、それぞれ推定された。*OCA2*は、その産物がメラニン合成に関与し、眼皮膚白皮症II型の原因遺伝子として知られている。*HERC2-OCA2*領域について、アジアにおいて正の自然淘汰が働いてきた可能性が指摘されており、第2章の結果は、東アジアにおいて明るい皮膚色の進化が自然淘汰によって促進されたという仮説を支持する。

なお、本論文第1章は、渡邊千晶、川口亮、佐藤丈寛、中伊津美、進藤美咲、諸見里恵一、青木健一、石田肇、木村亮介との共同研究であり、また第2章は、渡邊千晶、川口亮、佐藤丈寛、進藤美咲、諸見里恵一、提嶋恵美、西田奈央、石田肇、木村亮介との共同研究であるが、いずれも論文提出者が主体となって分析及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。

以上より、博士(理学)の学位を授与できると認める。