

	かりや なおゆき
氏名	苅谷 直之
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第238号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Size Polymorphisms in the Human Ultrahigh Sulfur Hair Keratin-Associated Protein 4, <i>KAP4</i> , Gene Family (ヒト毛ケラチン関連蛋白 4 遺伝子(<i>KAP4</i>)における遺伝子多型に 関する研究)
論文審査委員	主査 教授 木南 凌 副査 教授 伊藤 雅章 副査 教授 五十嵐 道弘

博士論文の要旨

[緒言]毛髪の cortex は、毛ケラチンを主要蛋白とする中間径線維と、毛ケラチン関連蛋白 (Hair keratin-Associated Protein : KAP) を主要蛋白とし中間径線維の間を埋める線維間基質によって構成されている。毛ケラチン関連蛋白はジスルフィド結合や疎水結合による中間径線維との相互作用により、中間径線維を凝集させて強固な毛髪の形成に寄与していると見られる。近年、ヒトにおける毛ケラチン関連蛋白の遺伝子座が同定され、80 種類以上もの毛ケラチン関連蛋白遺伝子が存在することが明らかになった。毛ケラチン関連蛋白は、アミノ酸組成の違いから、high sulfur KAP、ultrahigh sulfur KAP、および high glycine/tyrosine KAP の3つに大別される。さらに、アミノ酸配列の相同性や特徴的な繰り返し配列の違いにより、計 23 の family(KAP1-23)に分類されている。毛ケラチン関連蛋白遺伝子の特徴は、①多重遺伝子ファミリー、②エクソンを1つしか持たない、③30kDa 以下のサイズ、④疎水性、⑤アミノ酸の繰り返し配列を有している、というものである。毛ケラチン関連蛋白の中でも、特に high sulfur KAP と ultrahigh sulfur KAP は、システインの豊富な繰り返し配列を多数もっており、ジスルフィド結合によって、毛ケラチン関連蛋白同士および中間径線維と密接に相互作用し合うとみられる。2002 年に下村らにより、high sulfur KAP である KAP1 遺伝子にシステインを豊富に含む繰り返し部分の長さの違いによる遺伝子多型が存在していることが報告された。また、この報告により多型のパターンが民族間で異なることも示された。この結果から我々は、他の KAP family にも遺伝子多型が存在している可能性を考え、ultrahigh sulfur KAP である KAP4 遺伝子についての解析を行った。

[方法]日本人 50 人の DNA を対象に KAP4 遺伝子の多型についての解析を行った。

[結果]KAP4 遺伝子については、2001 年に Rogers らが BAC clone、PAC10 を用いて、*KAP4.1-12,14* という 13 種類を同定するとともに、11 種類の KAP4 遺伝子 (*KAP4.1-9,11,12*) の 17 番染色体上の遺伝子座を決定した。また、ヒト毛髪の cDNA ライブラリーからは、*KAP4.13, KAP4.15* という 2 種類の遺伝子も同定された。すなわち、この時点で KAP4 family

では、*KAP4.1-4.15* という 15 種類が同定されていた。しかし、この際に用いられた BAC clone の一部が不完全なシーケンスであったため、遺伝子座については未知な部分が残されていた。今回、我々は、近年全てのシーケンスが判明した BAC clone (AC100808) を用いて、*KAP4* 遺伝子の 17 番染色体における遺伝子座の決定を試み、それを決定することに成功した。さらに 11 種類の *KAP4* 遺伝子のうち、10 種類の多型を特定した。多型の特定に伴って、*KAP4.1* と *KAP4.10*、*KAP4.4* と *KAP4.13*、*KAP4.6* と *KAP4.15*、*KAP4.11* と *KAP4.14* がそれぞれ互いに遺伝子多型の関係にあることもわかった。

[考察]*KAP4* 遺伝子の多型は、進化の過程で、遺伝子内で繰り返し配列部の欠失や複製が行われたことにより生じたものと考えられる。アレルごとの多型の頻度を検討したところ、日本人では、*KAP4.1* や *KAP4.3* はごく少数であり、*KAP4.6* や *KAP4.13* はまったく同定できなかった。以前、下村らが *KAP1* 遺伝子で示したように、民族間で多型のパターンが異なることから、*KAP4* 遺伝子についても人種・民族ごとに多型の出現頻度が異なっていることが推測された。また、*KAP4.9*、*KAP4.11/4.14*、*KAP4.12* では、それぞれの fragment のパターンが酷似しており、さらにアレルの頻度も同一であることから、これらの遺伝子は互いにきわめて強い関連を持っていることが考えられる。Rogers らが以前行った *in situ hybridization* により、*KAP1* および *KAP4* 蛋白は毛髪の最終的な角化に関与していることが示されており、*KAP* の繰り返し配列の違いにより、中間径線維との相互作用の強度が異なってくるものと思われる。これらの結果から、他の *KAP family* にも遺伝子多型が存在する可能性はきわめて高く、その多型のパターンにより、毛髪の性状・性質に差異が生じる可能性が示唆される。さらに、*KAP* の多型を民族間で比較することで、ヒトゲノムの進化の過程を知る大きな手がかりになるかもしれない。

(論文審査の要旨)

毛ケラチン関連蛋白 (Hair keratin-Associated Protein : *KAP*) は毛髪を形成する主要な構成要素の 1 つである。*KAP* は、アミノ酸組成の違いから、high sulfur *KAP*、ultrahigh sulfur *KAP*、および high glycine/tyrosine *KAP* の 3 つに大別される。high sulfur *KAP* と ultrahigh sulfur *KAP* は、システインに豊む繰り返し配列を多数もち、繰り返し部分の長さの違いによる遺伝子多型が存在する。そこで、申請者らは、ultrahigh sulfur *KAP* である *KAP4* 遺伝子について、日本人 50 人の DNA を対象に遺伝子多型の有無を解析した。その結果、11 種類の *KAP4* 遺伝子に、10 種類の新しい多型を発見し、その配列を特定した。このような *KAP4* 遺伝子の多型は、進化の過程で、遺伝子内で繰り返し配列部の欠失や複製が行われたことにより生じたものと申請者は考察している。さらに、他の *KAP family* にも遺伝子多型が存在する可能性はきわめて高い可能性を指摘し、その多型のパターンにより、毛髪の性状・性質に差異が生じる可能性を示唆している。

以上、*KAP4* 遺伝子多型の発見とその考察に、博士論文としての価値を認める。