

さか がみ たく ろう

氏 名	坂 上 拓 郎
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第1174号
学位授与の日付	平成16年 9月30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	Local adaptation and population differentiation at the interleukin 13 and interleukin 4 loci (インターロイキン 13・インターロイキン 4 遺伝子領域における地域適応と集団分化)
論文審査委員	主査 教授 木 南 凌 副査 教授 下 條 文 武 副査 教授 鈴 木 榮 一

博士論文の要旨

染色体 5q31 領域は連鎖解析により今までに気管支喘息や他のアレルギー性疾患の疾患感受性に連鎖する領域として報告されてきた。その中でアレルギーに関係が深いとされるサイトカインであるインターロイキン 13 とインターロイキン 4 遺伝子を含む約 25.6kb のゲノム領域で 120 の塩基多型を同定し、それを用いてこのゲノム領域また各遺伝子がヒトの分子進化上、また異なったアレルギー疾患のプロファイルを持つ集団においてどういった重要性を持つかを検討した。現在地球上に存在するヒト集団を大きくネグロイド、コーカソイド、モンゴロイドに分け、その中からアフリカ人 (AF) 集団、ヨーロッパ系アメリカ (EA) 人集団、日本人 (JP) 集団を選択し解析を行った。

AF 集団から 21 人、EA 集団と JP 集団から 15 人を抽出しダイレクトシーケンス法でこの領域の塩基配列を決定し比較した。その後、common な多型に関しては各集団で 96 人ずつ抽出しジェノタイピングを行った。それらを決定したのちに各種統計学的解析を行った。

EA 集団と JP 集団ではインターロイキン 4 を含む、約 10kb のゲノム領域で非常に強い連鎖不平衡のブロックを認めたが、AF 集団でははっきりしなかった。その領域では 2 種類の主要なハプロタイプが存在し、その 2 種類のみで EA 集団と JP 集団の 80% 以上の染色体が説明可能であった。しかしその 2 種類は互いに違いが非常に大きく、かつ祖先型と予測されるチンパンジーのハプロタイプとも有意に異なっていた。よって分子進化の中立性からは大きく異なっていると結論付けられた。塩基配列の集団間の差異を検定する F_{st} 値はインターロイキン 4 領域において、EA 集団と JP 集団の間で非常に大きな数値を示し、今までに世界で検討された平均的な F_{st} 値から大きくかけ離れていた。EA 集団で最も common であったハプロタイプは JP 集団では頻度が低く、また逆に JP 集団で最も common なハプロタイプは EA 集団では頻度が低かった。また、ハプロタイプネットワー

クによると、これらの2種類のハプロタイプは祖先型から全く異なった方向に向かって進化していた。このことは、自然選択圧がインターロイキン4に対して、EA 集団と JP 集団において異なって働き、これら二つの集団分化にも影響を及ぼした事が考えられた。このように自然選択が働いた事が推定できる結果は、他のインターロイキン 13 や遺伝子間領域では顕著でなくインターロイキン4領域に特有の結果であった。

このゲノム上の多型により推定できた結果から、これらインターロイキン4領域のふたつのハプロタイプは生物学的機能に影響を及ぼし何らかの機能的差異を持つ事が予測された。実際に IgE 産生能に影響を及ぼす多型も知られているが、今回の結果ではその多型のみでなくハプロタイプとして自然選択を受けたと考えられ、生物学的機能としては更なる検討が必要であった。また、集団間のアレルギー疾患のプロファイル（罹患率や重症度等）の違いにこの二つのハプロタイプ頻度差が影響している可能性も考えられた。

審査結果の要旨

ヒト染色体 5q31 領域は連鎖解析の結果から気管支喘息や他のアレルギー性疾患の感受性と関連する領域として報告されてきている。申請者らはその中でアレルギーに関係深いとされるインターロイキン 13 およびインターロイキン 4 をコードする遺伝子を含む約 25.6kb のゲノム領域の構築を検討している。具体的には、申請者らはその領域内に 120 の塩基多型を同定し、このゲノム領域また各遺伝子がヒトの分子進化上での構築特色を明らかにしている。さらに、異なったアレルギー疾患のプロファイルをもつ集団をとりあげ、疾患の感受性との関連性についても検討している。現在地球上に存在するヒト集団はネグロイド、コーカソイド、モンゴロイドに大別されるが、その中からアフリカ人 (AF) 集団、ヨーロッパ系アメリカ (EA) 人集団、日本人 (JP) 集団を選択し解析を行っている。その結果の要旨を以下に転載する。

AF 集団から 21 人、EA 集団と JP 集団から 15 人を抽出しダイレクトシーケンシング法でこの領域の塩基配列を決定し比較した。その後、common な多型に関しては各集団で 96 人ずつ抽出しジェノタイピングを行った。それらを決定したのちに各種統計学的解析を行った。EA 集団と JP 集団ではインターロイキン 4 を含む、約 10kb のゲノム領域で非常に強い連鎖不平衡のブロックを認めたが、AF 集団でははっきりしなかった。その領域では 2 種類の主要なハプロタイプが存在し、その 2 種類のみで EA 集団と JP 集団の 80% 以上の染色体が説明可能であった。しかしその 2 種類は互いに違いが非常に大きく、かつ祖先型と予測されるチンパンジーのハプロタイプとも有意に異なっていた。よって分子進化の中立性からは大きく異なっていると結論付けられた。塩基配列の集団間の差異を検定する F_{st} 値はインターロイキン 4 領域において、EA 集団と JP 集団の間で非常に大きな数値を示し、今までに世界で検討された平均的な F_{st} 値から大きくかけ離れていた。EA 集団で最も common であったハプロタイプは JP 集団では頻度が低く、また逆に JP 集団で最も common なハプロタイプは EA 集団では頻度が低かった。また、ハプロタイプネットワークによると、これらの 2 種類のハプロタイプは祖先型から全く異なった方向に向かって進化していた。このことは、自然選択圧がインターロイキン 4 に対して、EA 集団と JP 集団において異なって働き、これら

二つの集団分化にも影響を及ぼした事が考えられた。このように自然選択が働いた事が推定できる結果は、他のインターロイキン 13 や遺伝子間領域では顕著でなくインターロイキン 4 領域に特有の結果であった。

申請者らがこのようにゲノム上の多型解析から推定した結果から、インターロイキン 4 領域の二つのハプロタイプは生物学的機能に影響を及ぼし何らかの機能的差異をもつと、申請者らは推論している。実際に IgE 産生能に影響を及ぼす多型も知られているが、今回の結果ではその多型のみでなくハプロタイプとして自然選択を受けた影響であると考えられる。このハプロタイプのもつ生物学的機能については更なる検討が必要である。申請者らはさらに、集団間のアレルギー疾患のプロファイル（罹患率や重症度等）の違いにこの二つのハプロタイプ頻度差が影響している可能性も想定している。

詳細なゲノム解析により上記のようなハプロタイプの構造を明らかにし、アレルギー疾患との関連性を示唆した点に博士論文としての価値を認める。