

論文審査の要旨

本学位申請論文は、現在その薬効が期待されている新規抗癌剤の作用機序の一部を明らかにしたものである。同じグループの先行する学術論文をうけての仕事で、その解析の深達度と広さは十分といえる。

現在、補助療法は外科領域でその重要性を増しており、メスしかもてない外科医では不十分である。癌専門医がそのよい例で、内科・外科の領域を超えた医療に向けて現在、医学会は進行中である。このような中で、日常的にメスをもつ臨床医がこのような学術度の高い基礎研究に参加し、補助療法で使用する薬の正体を熟知していることは大学院の目的に十分かなうものと判断する。

9

氏名(生年月日)	ツカ 塚	ハラ 原	タカ 高	ヒロ 広
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2380号			
学位授与の日付	平成18年7月21日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Austronesian origin of the 27 base pair deletion of the erythrocyte band 3 gene in East Sepik, Papua New Guinea inferred from mtDNA analysis (ミトコンドリアDNA分析から推定されるパプア・ニューギニア東セピックに分布する赤血球バンド3遺伝子27塩基対欠失のオーストロネシアン起源)			
主論文公表誌	Journal of Human Genetics 第51巻 第3号 244-248頁 2006年			
論文審査委員	(主査) 教授 小早川隆敏 (副査) 教授 高桑 雄一, 鈴木 忠			

論文内容の要旨

〔目的〕

赤血球バンド3遺伝子27塩基対欠失(B3Δ27)は、東南アジアとメラネシアに分布する卵形赤血球症の原因の一つである。B3Δ27を持つ個体は脳マラリアのリスクが減少するという証拠から、マラリアによって選択されたと考えられている(マラリア選択説)。一方、B3Δ27はオーストロネシア語を話す集団(オーストロネシアン)に分布しており、彼らがこの遺伝子の起源であるという説が提唱されている(オーストロネシアン起源説)。パプア・ニューギニアでは先住民であるパプア語を話す集団(パプアン)と約3,500年前に東南アジアから移住したオーストロネシアンが居住している。これらパプアン集団とオーストロネシアン集団が連続して居住している地域を選び、マラリア浸淫度、B3Δ27遺伝子頻度およびオーストロネシアン起源遺伝子とされるミトコンドリアDNA 9-bp deletion 遺伝子頻度を調べることで、マラリア選択説とオーストロネシアン起源説の検証を行った。

〔対象および方法〕

2001年8月から2003年2月にかけて東セピック州ウエワク郡、ヤンゴルサソヤ郡の8村落で一般住民を対象とし、指頭採血、末梢血塗末標本のマラリア顕微鏡診断、ハケット法による脾腫測定を行った。各村落から5~14歳100人ずつを選び血液標本よりDNAを抽出し、B3Δ27および9-bp deletion 遺伝子型をPCR法により決定し遺伝子頻度を算出した。マラリア浸淫度の指標として、各村落の2~9歳のマラリア陽性率、脾腫率を用いた。B3Δ27と9-bp deletion、マラリア浸淫度、村落の緯度との2変量間についてSpearmanの順位相関係数を求めた。

〔結果〕

各村落のマラリア陽性率は24~53%でどの村落でも高い脾腫率(55~90%)を示した。調査した800人中37人(4.6%)がB3Δ27遺伝子を有していた。島嶼部はオーストロネシアン村落を含み、この村落がB3Δ27も9-bp

deletion も遺伝子頻度が最も高かった。B3Δ27 遺伝子頻度はマラリア浸淫度との正相関は見られなかったが、緯度とは有意に負相関し ($r = -0.805$, $p = 0.016$)、島嶼部で高く (0.06~0.07)、沿岸部では中間 (0.02~0.03)、内陸部では低かった (0.00~0.01)。さらに B3Δ27 遺伝子頻度と 9-bp deletion との有意な正相関 ($r = 0.884$, $p = 0.004$) が見られた。

〔考察〕

B3Δ27 遺伝子頻度は地理的に有意差があり 9-bp deletion 遺伝子頻度と相関していることから、オーストロネシアンが B3Δ27 と 9-bp deletion の両方の遺伝子を島嶼部、沿岸部にもたらし、先住民との遺伝子流動により両遺伝子が拡散したという仮説が支持される。調査集団で高い脾腫率を呈したことから、この地域は歴史的にマラリア高浸淫地域であったと推測される。B3Δ27 遺伝子は劣性ホモでは致命的になるとされており、島嶼部で高い遺伝子頻度を呈したことはマラリア仮説で説明できるが、内陸部でこの遺伝子が存在しないか低値であることは説明できない。理論的には遺伝子浮動によって遺伝子頻度の地域差が生じたという可能性はあるが、集団サイズが内陸部で大きいことから、内陸部で B3Δ27 が見られないことの主要原因が遺伝子浮動であるとは考えにくい。従って、B3Δ27 は過去 3500 年の間に調査地域にもたらされ、先住民との遺伝子流動によって拡散し、主にマラリアによる選択により維持されてきたと考えられる。B3Δ27 のオーストロネシアン起源説が正しければ、同じように過去 3000 年の間にオーストロネシアンが移住したマラリア浸淫地域であるヴァヌアツにもこの遺伝子が分布していると推測される。

〔結論〕

パプア・ニューギニア東セピックにおける B3Δ27 遺伝子頻度は、地理的に有意差がありオーストロネシアン起源遺伝子である 9-bp deletion 遺伝子頻度と相関していた。しかし、B3Δ27 遺伝子頻度はマラリア浸淫度とは正相関が見られなかった。このことから B3Δ27 遺伝子は、過去 3500 年の間にオーストロネシアンによりパプア・ニューギニア東セピックにもたらされ、先住民との遺伝子流動によって一部地域のみにも拡散し、マラリアによる選択や遺伝子浮動の影響を受けながら現在の遺伝子頻度が維持されてきたと考えられる。

論文審査の要旨

赤血球バンド 3 遺伝子 27 塩基対欠失 (B3Δ27) は卵形赤血球症の原因の一つである。B3Δ27 の分布は、マラリアによって選択されたという説とオーストロネシアン固有の遺伝子が起源であるという説がある。これら二つの仮説を検証するため、パプア・ニューギニア東セピック州の 8 つの集落で各集落から 5~14 歳 100 人ずつを選び調査を行った。その結果これら対象集団の B3Δ27 はマラリア浸淫度と正相関はみられなかった。それに対し B3Δ27 分布は統計学的に有意な地理的変異が観察された。すなわち、B3Δ27 は島嶼部で高い頻度 (0.06~0.07) を示し、海岸部は中間値 (0.02~0.03)、内陸部では存在しないか稀であった (0.00~0.01)。

更にオーストロネシアン集団の拡散と相関するミトコンドリア DNA 9-bp deletion の分布拡散は B3Δ27 のそれと有意に相対していた。

これらの結果は、B3Δ27 は 3500 年前にオーストロネシア語を話す集団により導入され、次いでパプア・ニューギニア海岸部および島嶼部に添って拡散していったと考えられる。