

論文内容要旨

論文題目

日本人における眼皮膚白皮症Ⅱ型の原因遺伝子の
配列バリエーションと皮膚の色の関連

責任講座： 皮膚科学講座

氏 名： 島 貫 美 和

【内容要旨】（1,200 字以内）

〔背景〕

ヒトの皮膚の色は主にメラノサイトで産生されるメラニンによって決定される。皮膚色は多様性に富んでおり、地理的な分布や集団間での違いがみられる。日本人において皮膚色の多様性に寄与する遺伝子として *OCA2* や *MC1R* が示唆されている。*OCA2* は眼皮膚白皮症Ⅱ型の原因遺伝子であり、メラノサイト内のメラノソームの pH 調節作用を担い、メラニン産生に関与していると考えられている。先行研究では *OCA2* の H615R と A481T が日本人女性の皮内メラニン量との関連を示した。本研究では *OCA2* 配列のバリエーションを同定し、*OCA2* に働いた選択の方向性について検討を行った。

〔方法〕

対象は色素性病変のない健常日本人女性である。抽出 DNA より、*OCA2* の一塩基多型を同定した。統計学的検討を行う際にはさらに 1000 人ゲノムプロジェクトの日本人データのデータも参考として判定に加えた。種内での検定で正の選択がみられるアミノ酸サイトを同定した。

〔結果〕

対象から複数のアミノ酸置換を伴わない同義置換サイト、アミノ酸置換を伴う非同義置換サイトが同定され、多様性選択が示唆された。種内での検定ではいくつかの正の選択を受けると考えられるサイトが明らかとなった。

〔考察〕

日本人女性において *OCA2* の遺伝子配列バリエーションに多様性選択が示唆された。この多様性は *light skin* に偏りすぎないような選択が働いていることを示唆しており、世界的にみると、出アフリカ以降皮膚色はより *light color* へ変化をきたしていると考えられることと対照的であった。今回認められた現象はメラニン産生に多様性を持たせるためという可能性が考えられるが、この点についてはさらなる研究が必要と考えられる。

平成 26 年 1 月 14 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 島貫美和

論文題目： 日本人における眼皮膚白皮症Ⅱ型の原因遺伝子の
配列バリエーションと皮膚の色の関連

審査委員：主審査委員 大谷 浩一



副審査委員

一瀬 信子



副審査委員

鈴木 民夫



審査終了日：平成 26 年 1 月 7 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

ヒトの皮膚色には地域差、民族差、民族内差が存在するが、その正確な機序はいまだ明らかではない。皮膚色は主にメラノサイトで合成されるメラニンによって決定されるが、日本人の皮膚色の多様性に寄与する遺伝子として眼皮膚白皮症Ⅱ型の原因遺伝子である OCA2 が示唆されている。そこで申請者は、日本人女性において OCA2 配列のバリエーションを同定するとともに OCA2 に働いた選択の方向性について統計学的な検討を行った。

対象は、先行研究で用いた色素性病変のない日本人女性 92 名の DNA であった。OCA2 遺伝子の exon24 個とその近隣のイントロンを PCR 法で増幅し、一塩基多型を同定した。次に正の選択がみられるアミノ酸サイトを同定するために Yang の種内 ω 検定を行った。

結果として、まず、バリエーションを有するアミノ酸サイト 9 個が同定され、多様性選択が示唆された。次に、種内 ω 検定により正の選択を受けるアミノ酸サイト 3 個が同定され、そのうちの一つは先行研究でメラニンインデックスとの相関を示した A481T であった。

これらの結果に基づき、申請者は、日本人女性の OCA2 の配列バリエーションには多様性選択があり、これにより light skin に偏りすぎないようにしていること、またその理由はメラニン産生に多様性を持たせるためではないかと考察した。

本審査会は、本研究が厳密な分子生物学的・統計学的手法を用いて行われたもので、結果に対する考察も論理的であり、十分に医学博士号取得に値すると結論した。