

論文内容要旨

論文題目

Association of melanogenesis genes with skin color variation in the Japanese population

(日本人の皮膚色と関わるメラニン合成遺伝子について)

責任講座：皮膚科学講座

氏 名：阿部優子

【内容要旨】(1,200字以内)

<背景>皮膚・毛髪・眼の色は、主にメラノサイトで作られるメラニンによって決められる。このメラニン合成に関わる遺伝子については150以上が知られている。しかし民族間あるいは民族集団内における皮膚色のvariationに寄与する遺伝子についてはいまだ未知の点が多い。近年ヨーロッパ系白人とアジア系・アフリカ系黒人との間で*SLC24A5*のSNPに違いが見つかり、この遺伝子が民族間の皮膚色決定に関わっている可能性が示唆された。日本人においては、皮膚色異常を起こす眼皮膚白皮症(oculocutaneous albinism: OCA)の原因遺伝子と*MC1R*で正常人でのvariantが報告されているが、皮膚色との関連は分かっていない。そこで皮膚色をメラニン量として正確かつ客観的に測定する機器を用いて計測し、その値と関連のあるメラニン合成遺伝子のvariantを検索した。

<方法>対象は20歳から63歳までの色素性病変のない健常日本人女性456名(23歳から63歳、平均33.9歳。)皮膚色はコニカミノルタCM2600dという皮内メラニン量(メラニンインデックス)が非侵襲的に測定出来る機器にて上腕内側より計測した。また唾液よりDNAを抽出し、これまでに日本人で報告されているOCAの原因遺伝子(*TYR*, *OCA2*, *SLC45A2*)と*MC1R*のvariantのうちアミノ酸置換を伴う12個のvariantについてタイピングした。メラニンインデックスと各genotypeの相関を重回帰分析にて統計学的に調べた。

<結果>*OCA2*のA481TとH615Rでメラニン量との統計学的に高度に有意なアソシエーションを認めた(それぞれ $p = 6.18 \times 10^{-8}$, $p = 5.72 \times 10^{-6}$)。さらに*SLC45A2* T500P $p = 0.048$, *OCA2* T387M $p = 0.015$, *TYR* D125Y $p = 0.022$ とその他3つのvariantでも有意性を認めた。これら5つのvariantの寄与率を求めたところ、日本人女性皮膚色の約11%が説明された。今回の調査では男性は農業や作業現場など外での仕事に従事することが多く、紫外線など環境要因による皮膚色への影響が高いと考え除外していた。しかし男性65人でも同様に調査を行ったところ、*OCA2*のA481T $p = 0.0004$, H615R $p = 0.0224$ と女性と同様に有意なアソシエーションを認めた。*MC1R*については今回の調査では日本人皮膚色との関連は低いという結果だった。

<考察>日本民族集団内の皮膚色のvariationについて、メラニンインデックスという客観的な指標を用いて遺伝的要因との相関を評価することに成功した。これまで皮膚色のphenotypeはvisual analog scaleなど調査者の主観的な計測法によって評価されてきた。これは日本人の皮膚色のようなわずかな変化の評価には不向きであった。今後、メラニンインデックスという客観的かつ正確な指標をもとにしたphenotypeとgenotypeとの関連を解析していくことで、更なるヒト皮膚色の理解が深まるだろう。さらには皮膚色のphenotypeと皮膚癌のリスクとの関連の調査にも役立つと考える。

平成 24 年 1 月 26 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：阿部優子

論文題目：Association of melanogenesis genes with skin color variation in the Japanese population(日本人の皮膚色と関わるメラニン合成遺伝子について)

審査委員：主審査委員 早坂 清
副審査委員 鈴木 民夫
副審査委員 藤井 順逸



審査終了日：平成 24 年 1 月 26 日

【 論文審査結果要旨 】

人の皮膚・毛髪・眼の色は、主にメラノサイトで作られるメラニンによって決められる。皮膚の色は、民族間にも民族内においても違いが認められるが、日本人における違いに関与する遺伝子の詳細は不明である。阿部優子氏は、日本人における色素決定因子を明らかにするために、機器を用いて健常日本人の皮内メラニン量を非侵襲的に測定し、メラニン合成に関与する遺伝子の variant との関係を解析した。

対象は、健常日本人女性 456 名 (23-63 歳、平均 33.9 歳)、皮膚色はコニカミノルタ CM2600d を用いて、上腕内側の皮内メラニン量 (メラニンインデックス) を計測した。また唾液より DNA を抽出し、日本人で報告されている oculocutaneous albinism (OCA) の原因遺伝子 (*TYR*, *OCA2*, *SLC45A2*) と *MC1R* のアミノ酸置換を伴う 12 個の variant について検索した。メラニンインデックスと各 genotype の相関を重回帰分析にて分析した。

結果は、*OCA2* の A481T と H615R がメラニン量と有意なアソシエーションを示すことを認めた (それぞれ $p=6.18 \times 10^{-8}$, $p=5.72 \times 10^{-6}$)。さらに *SLC45A2* T500P ($p=0.048$)、*OCA2* T387M ($p=0.015$)、*TYR* D125Y ($p=0.022$) の 3 つの variant でも有意性を認めた。5 つの variant により日本人女性の皮膚色の約 11% が説明された。男性 65 人においても同様に *OCA2* の A481T ($p=0.0004$)、H615R ($p=0.0224$) と女性と有意なアソシエーションを認めた。*MC1R* については、低い関連を認めた。

以上の結果をもとに、機器を使って測定するメラニンインデックスは皮膚色の客観的な指標となり、genotype と phenotype との関連の研究には有力なツールとなること、アソシエーションを認めた 5 つの variant は、日本人皮膚色の少なくとも約 10% の皮膚色の決定に寄与するものと考察した。

阿部優子氏は、明らかな研究目的を設定し、着実な方法を使って解析し、新たな知見を得て、結果を妥当に評価し考察を加えていることから、審査会は学位 (医学博士) の授与に値するものと判断した。