

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26291095

研究課題名(和文) アジア人における皮膚の機能的形質および細菌叢に関する遺伝人類学研究

研究課題名(英文) Genetic anthropology of skin functions and microbiome in Asian populations

研究代表者

木村 亮介 (Kimura, Ryosuke)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00453712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：集団遺伝学的探索によって、アジア特異的に働いた強い自然選択の痕跡が、汗腺機能と関連があるABCC11およびEDARといった遺伝子の非同義変異に見出されている。本研究では、ABCC11とEDARを中心とした遺伝子型と皮膚形質および皮膚細菌叢の個体差との関連を明らかにすることを目的とする。結果として、両遺伝子のアジア型非同義変異が、顔面のポルフィリンの量と関連していることを示した。二つの変異の効果に相互作用がみられることから、これらの変異がアジアにおいて共進化してきたことが推測される。今後、機能的および集団遺伝学的側面の双方から、両者のエピスタシス効果をさらに解き明かしていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：Previous population genomics studies have revealed that Asian-specific strong positive selections occurred on nonsynonymous variants in ABCC11 and EDAR, which are involved in the functions of sweat glands. In this study, we aimed to clarify the associations of these variants with the individual variation in skin functions and skin microbiome. As a result, we observed that both of the Asian-type variants are associated with a decreased amount of porphyrin on facial surface, which is mainly produced by Propionibacterium acnes. Moreover, an interaction between the effects of the two variants suggests that these variants co-evolved in Asia. Further functional studies and population genetics studies will be needed to elucidate the epistasis between the variants of ABCC11 and EDAR.

研究分野：ゲノム人類学

キーワード：細菌叢 皮膚 多様性 ヒト ゲノム

1. 研究開始当初の背景

(1) 集団遺伝学的探索によって、アジア特異的に働いた強い自然選択の痕跡が、*ABCC11* および *EDAR* といった遺伝子の非同義変異に見出されている。これらの変異は共に汗腺機能との関連が示されていることから、アジア特異的な気候、あるいは、アジアで過去に流行した皮膚感染症などへの適応である可能性が想起される。

(2) 次世代シーケンサに代表されるゲノム解析技術の進歩は、ヒトゲノム多様性情報だけでなく、ヒトの様々な身体部位に定着する常在性の微生物に関する多様性も明らかにしている。常在性微生物はバランスを保ちながら一定の種組成(細菌叢)をもつ生態系を形成するが、ヒト皮膚の常在性細菌叢は個体間や集団間で大きく異なるだけでなく、同一個体においても部位や生理状態によっても異なることが示されている。しかしながら、ヒト皮膚の常在性細菌叢と宿主遺伝要因との関連については、ほとんど研究が進んでいない。

2. 研究の目的

ABCC11 と *EDAR* にみられるアジア特異的な変異には、どのような利点があるのだろうか。現在、これらの変異が引き起こす表現型の特徴は複数知られており、多面性があることがわかっているが、未だその全貌はわかっていない。本研究では、*ABCC11* と *EDAR* を中心とした遺伝子型と皮膚形質の個体差との関連を明らかにした上で、更に、それらの条件と皮膚における細菌叢との関連を解き明かすことを目的とする。すなわち、1) 地域および季節、2) 遺伝子型、3) 皮膚の機能的形質、4) 細菌叢の相互関係を解析することで、アジアにおいて *ABCC11* および *EDAR* の変異に働いた非常に強い選択圧の正体に迫る。

3. 研究の方法

(1) 沖縄在住の健常ボランティア 252 名を対象に、主にアクネ菌 (*Propionibacterium acnes*) の代謝物であるポルフィリンの量(単位面積当たりの蛍光発光サイズ)を顔面の皮膚において計測し、油分量、水分量、皮膚色、性別、年齢、出身地、(本土または沖縄)、計測した季節(夏または冬)などとの関連を調べた。

(2) 被験者から唾液試料を得て、DNA を抽出した。宿主側の遺伝子多型として、*ABCC11* G180R (rs17822931) および *EDAR* V370A (rs3827760) を Taqman 法を用いてタイピングし、皮膚形質との関連を調べた。

(3) 上記被験者のうち、89 名から皮膚スワブ

を得て、細菌叢 DNA を抽出した。次世代シーケンシング技術を用いてメタ 16S rRNA 解析を行った。また、リアルタイム PCR を用いて、細菌叢 DNA における 16S rRNA の定量 (qPCR 解析) を行った。

4. 研究成果

(1) 重回帰分析の結果、額におけるポルフィリン量は、額における油分量および皮膚色の淡さと有意に正の関連を示した。また、鼻におけるポルフィリン量は、夏より冬が多く、額における水分量、油分量、色の淡さと関連していた。ポルフィリン量が夏より冬の方が多いこと、皮膚の色が淡い人ほどポルフィリン量が多いことは非常に興味深い結果であるが、因果関係について解釈するためには、更なる研究が必要と思われる。

(2) 額におけるポルフィリン量と *ABCC11* G180R および *EDAR* V370A 遺伝子型との有意な関連が観察された。両遺伝子ともアジア型 (*ABCC11* 180R, *EDAR* 370A) をもつことは、ポルフィリン量を減少させる効果があり、交互作用項にも有意な関連があったことから、この二つの遺伝子の効果は独立ではないことが示唆された。

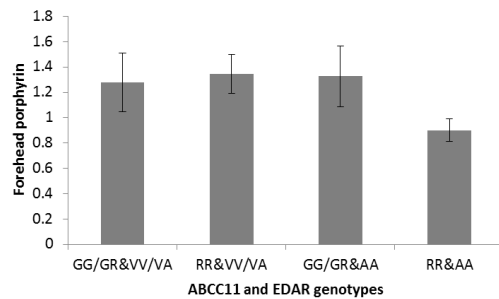


図 1. 宿主遺伝子型とポルフィリン量

(3) メタ 16S rRNA 解析および qPCR 解析による細菌叢解析により、細菌の属レベルの存在比率だけでなく、絶対量の計測が可能となった。ポルフィリン量は、*Propionibacterium* 属の絶対量と相関していることを確認した。

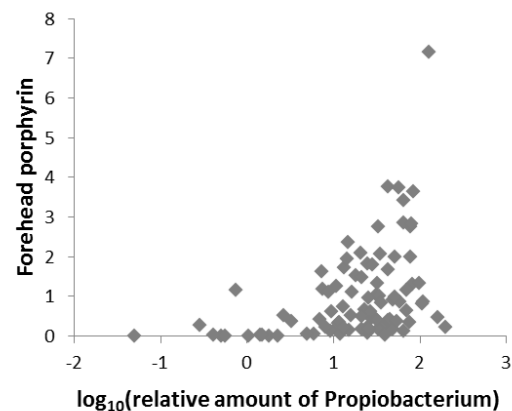


図 2. *Propionibacterium* の量とポルフィリン量

本研究では、宿主遺伝子型と *Propionibacterium* 属の絶対量との直接関連を見出すことは出来なかったが、ポルフィリン量を介して、これらを結びつけたことになる。

(4)本研究では、*ABCC11* および *EDAR* のアジア型非同義変異が、顔面のポルフィリンの量と関連していることを示した。二つの変異の効果に相互作用がみられることから、これらの変異がアジアにおいて共進化してきたことが推測される。今後、機能的および集団遺伝学的側面の双方から、両者のエピスタシス効果をさらに解き明かしていく必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

Nakagome S et al. (2017) Confounding effects of microbiome on the susceptibility of TNFSF15 to Crohn's disease in the Ryukyu Islands. *Hum Genet* 136: 387-397. 査読有.

Liu X et al. (2017) Characterising private and shared signatures of positive selection in 37 Asian populations. *Eur J Hum Genet* 25: 499-508. 査読有.

Furusawa T et al. (2017) Polymorphisms associated with a tropical climate and root crop diet induce susceptibility to metabolic and cardiovascular diseases in Solomon Islands. *PLoS One* 12: e0172676. 査読有.

Moromizato K et al. (2016) Whole-body patterns of the range of joint motion in young adults: masculine type and feminine type. *J Physiol Anthropol* 35: 23. 査読有.

Saw WY et al. (2015) Mapping the genetic diversity of HLA haplotypes in the Japanese populations. *Scientific Reports* 5: 17855. 査読有.

木村亮介 (2015) ゲノム情報から古代人の姿を探る. *細胞工学* 34: 1172-1176. 査読無.

Sato T et al. (2014) Genome-Wide SNP Analysis Reveals Population Structure and Demographic History of the Ryukyu Islanders in the Southern Part of the Japanese Archipelago. *Mol Biol Evol* 31: 2929-2940. 査読有.

木村亮介 (2014) 集団ゲノム学の方法論

- 遺伝適応の痕跡を探索する -. *医学のあゆみ* 249: 279-282. 査読無.

木村亮介 (2014) 集団ゲノム学の方法論 - 集団史を推定する -. *医学のあゆみ* 249: 207-210. 査読無.

[学会発表](計5件)

Kimura R, Interpopulation differentiation and neutrality in the human face, Workshop Human Evolution in Eurasia Elucidated Through Genetics, Archeology, and Linguistics, 2017年3月15-19日, 国立遺伝学研究所(新潟県・三島市)

中伊津美他, アジア・オセアニア集団で観察される古代人ハプロタイプの適応的遺伝子移入, 第70回日本人類学会大会, 2016年10月8-10日, NSG 学生総合プラザ STEP (新潟県・新潟市)

Naka I et al., Analysis of polymorphisms associated with skin pigmentation in Oceanic populations, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016年3月15-19日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

中伊津美他, メラネシア地域集団の皮膚色素関連遺伝子多型の集団遺伝学的解析, 第69回日本人類学会大会, 2015年10月10-12日, 産業技術総合研究所・臨海副都心センター(東京都・江東区)

Kimura R, Genetic basis of human phenotypic diversity, 第17回日本進化学会大会, 2015年8月20-23日, 中央大学後楽園キャンパス(東京都・文京区)

[図書](計1件)

Kimura R (2015) Human migrations and adaptations in Asia inferred from genome diversity. *Emergence and Diversity of Modern Human Behavior in Paleolithic Asia*, Y. Kaifu, M. Izuho, T. Goebel, H. Sato and A. Ono eds., pp. 34-50. Texas: Texas A&M University Press, College Station.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://w3.u-ryukyu.ac.jp/anatomy1/>
<http://w3.u-ryukyu.ac.jp/anthropology/jikuukan/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

木村 亮介 (KIMURA, Ryosuke)

琉球大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00453712

(2)研究分担者

大橋 順 (OHASHI, Jun)

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号：80301141