

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14823

研究課題名(和文)いつ肌色が変わったのか：量的形質遺伝子多座位同時進化モデルによる考察

研究課題名(英文)When was our skin color changed?

研究代表者

大橋 順(Ohashi, Jun)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・准教授

研究者番号：80301141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの皮膚色は、環境に適応すべく進化した最も多様な形質の一つである。出アフリカ以降、東アジア人の皮膚色は明るく変化したが、メラネシア人はアフリカ人と同程度の暗い皮膚色を保っている。両者の祖先は3～4万年前に分岐しており、わずか数万年間でこれほどの違いを生んだ進化過程についてはよくわかっていない。本研究では、タイ人とメラネシア人を対象に、皮膚色関連多型を調べ、アリル頻度分布の相違を指標として皮膚色が変化した過程について考察した。

研究成果の概要(英文)：Human skin color is one of the most differentiated traits that have evolved to adapt to the environment. After out of Africa, the skin color of East Asians has changed lighter, but the Melanesian people has maintained darker skin color similar to that of Africans. East Asians and Melanesians are considered to have split 30-40 thousands years ago. However, the evolutionary process that has produced such a difference in just tens of thousands of years is not well understood. In this study, polymorphisms associated with skin color were investigated in Thai and Melanesian populations, and the process of change in skin color was discussed based on the change in allele frequencies.

研究分野：ヒト進化遺伝学

キーワード：皮膚色 進化 自然選択 アジア

1. 研究開始当初の背景

ヒトの皮膚色は、環境に適応(紫外線からの防御とビタミンD合成を両立)すべく進化した最も多様な形質の一つである。メラニン色素の合成量は多数の遺伝子に支配されており、皮膚色は量的形質といえる。これまでに皮膚色との関連が確認されている多型では、皮膚色を明るくするのは全て派生アリルであり、メラニン合成関連遺伝子では常に機能低下型変異が起こっていると考えられる。したがって、明るい皮膚色と関連する機能低下型変異が固定しまうと、その集団は暗い皮膚色に戻ることはできなくなる。

アジア人とメラネシア人とは遺伝的には近縁であるが、前者の皮膚色は明るく、後者はアフリカ人と同程度に暗い。両者の祖先は3~4万年前に分岐しており、わずか数万年間でこれほどの皮膚色の違いを生んだ進化機構についてはよくわかっていない。

2. 研究の目的

ヒトの皮膚色は、環境に適応すべく進化した最も多様な形質の一つである。出アフリカ以降、東アジア人の皮膚色は明るく変化したが、メラネシア人はアフリカ人と同程度の暗い皮膚色を保っている。両者の祖先は3~4万年前に分岐しており、わずか数万年間でこれほどの違いを生んだ進化過程についてはよくわかっていない。特に、(1)皮膚色は一度明るくなりメラネシアで再び暗くなったのか、(2)暗い皮膚色のまま東南アジアまで到達し、その後、アジアで明るくなったのかは謎である。本研究では、関連解析(皮膚色関連変異の網羅的同定)と集団遺伝学的解析(量的形質進化モデルの構築)を併用することで、アジア・オセアニア人の皮膚色変化の歴史に迫る。

3. 研究の方法

(1) 多型抽出

1000 ゲノムプロジェクトデータベースのより、約150個のメラニン合成関連遺伝子中の何れかの集団で5%以上の非同義変異(ナンセンス変異含む)について、パプアニューギニアのギデラ族(非オーストロネシア語族のメラネシアン)、ソロモン諸島ムンダとクサゲ(オーストロネシア語族のメラネシアン)から45個体ずつ、タイから45個体、合計180個体の遺伝子型タイピングを行う。

(2) 皮膚色素関連変異の効果の推定

(1)で検出した全ての非同義多型について、タイ人213名のタイピング(DigiTag2アッセイまたはTaqManアッセイ)を行い、既に得られているskin reflectance値と各多型の関連解析(重回帰分析)を行う。非同義多型に注目するのは、これまでに知られている主要な皮膚色関連多型が非同義多型だからである。タイ人を対象とするのは、既にskin reflectance値データが取得されていること、東アジアやメラネシア集団に比べて皮膚色

の多様性が高い集団であること、タイはアジア人とオセアニア人の共通祖先が分岐したスダランドに位置することを考慮したからである。

まず、年齢と性別を調整した重回帰分析により、各非同義多型と3種類のskin reflectance値(上腕内側、額、額から上腕内側を引いたtanning ability)との関連を調べる(両側P-value < 0.05を有意とする)。同一遺伝子中に2個以上の非同義関連多型が観察された場合は、連鎖不平衡構造を考慮して独立な関連多型を抽出する。

(3) 自然選択の検出

各メラニン合成関連遺伝子に作用する自然選択を検出すべく、集団毎にMcDonald-Kreitman検定(2x2の分割表を用いたFisherの正確確率検定)を行う。次に、アフリカ集団とメラネシア集団では、メラニン合成関連遺伝子に強い純化選択が働いていることを確かめる。派生アリルはほぼ全てが機能低下型変異と考えられるため、暗い皮膚色をもつこれらの集団は、他の集団よりも非同義多型の派生アリルの個数は少なく、その頻度は低いと予想される。これを適当な統計検定を用いて検証する(例えば、各個体が保有する派生アリル数の平均値の比較など)。

(4) 派生アリル誕生時期の推定

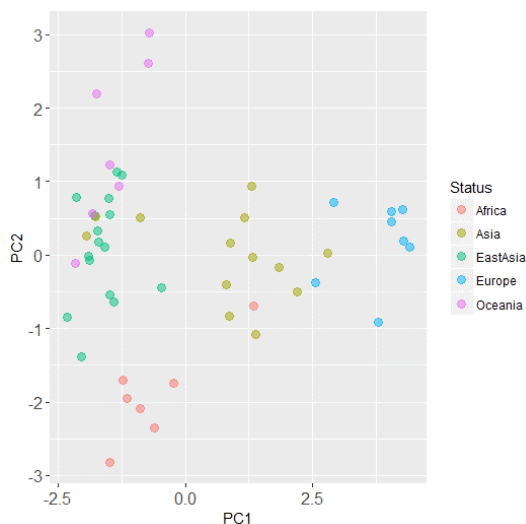
タイ人に観察された全ての派生アリルの誕生時期をapproximate Bayesian computation(ABC)法によって推定する。本研究では、突然変異と派生アリル頻度変化を記述する前向きシミュレーションを行う。シミュレーションでは、出アフリカの起こった約5-7万年前から現在までの過程を再現する(1世代を25年とする)。タイ人の集団サイズNは一定(例えば、10000)もしくは先行研究(Li and Durbin, 2011)によるアジア人の集団サイズ変化を仮定する。同一染色体上のn個の多型座位が存在するとし、2n種類のハプロタイプを扱う(個体は2つのハプロタイプの組合せによるディプロタイプをもつ)。非連鎖多型間の組換え率は0.5とし、連鎖不平衡にある多型間にはHapMapプロジェクトで得られた組換え率を仮定する。任意の時期に非アフリカ人特異的派生アリルの突然変異(頻度は1/2N)が起こると仮定する。ただし、アフリカ人にも観察される派生アリルの初期頻度は現在のアフリカ人における頻度とする。ヨーロッパ人にも観察される派生アリルであれば、その誕生時期は4万年以前に設定する(アジア人の祖先とヨーロッパ人の祖先とは4-5万年前に分岐しているため)。ヨーロッパ人には観察されないがメラネシア人には観察される派生アリルであれば、その誕生時期は3万年以前に設定する(タイ人の祖先とギデラ族の祖先とは3-4万年前に分岐しているため)。5-7万年経過時に、現在のタイ人集団の各派生アリルの頻度に近い結果が得られれば、全変異の突然変異時期を記録する。これを繰り返して、突然変異時期の事後分布

を求める (rejection method を採用)。以上により、出アフリカ以降に起きたタイ人の皮膚色関連遺伝子の進化過程と、皮膚色変化の過程を理解することができる。さらに、同一変異に同一の偏回帰係数を仮定し、現在の集団の皮膚色を平衡状態と仮定すれば、東アジア集団やメラネシアの祖先集団についても、皮膚色の変遷について推測することが可能となる。

4. 研究成果

(1) パプアニューギニアのギデラ族 (非オーストロネシア語族のメラネシアン)、ソロモン諸島ムダとクサゲ (オーストロネシア語族のメラネシアン)、ソロモン諸島ラワキ (オーストロネシア語族のミクロネシアン)、トンガ (オーストロネシア語族のポリネシアン) の 8 個の SNP (rs966321、rs35391、rs10831496、rs17094273、rs12913832、rs258322、rs1210050、rs1393350) のアリル頻度を調べた。これら 8 個の SNP は互いに独立であり、日焼けに対する効果が大きいものである。これら 8 つの SNP のみで、上記 5 集団と世界の 46 集団を併せて主成分分析を行った (図 1)。ここで、頻度は標準化した後に主成分分析 (相関行列を求めて主成分分析) を行った。8 個の SNP のみではあるが、大陸レベルで集団をよく分類することができた。メラネシア集団はアフリカ系集団と同程度の肌色をもつが、両集団がクラスタを形成することは無く、日焼け関連アリルの頻度分布は異なることがわかった。

図 1 主成分分析結果



研究対象のオセアニア 5 集団と世界の 46 集団を併せて解析した。

次に、8 個の SNP の日焼け関連アリル頻度を標準化した後、研究対象のオセアニア 5 集団と世界の 46 集団に対しアリル頻度のヒートマップを作製した (図 2)。SNP および集団のクラスタリングは群平均法を使用した。図 1 で示唆されたように、オセアニアのメラネシア集団はアフリカ系集団とクラスタを形成

することはなく、両集団間で頻度差がみられた。特に、rs966321 について差が大きく、アフリカ集団では日焼け関連アリル頻度が高い (80%程度) のに対し、メラネシア集団における頻度は 10%程度であり、ギデラでは日焼け関連アリルは観察されなかった。

アジア集団では中程度の頻度で観察されることから、現在のメラネシア集団における rs966321 の日焼け関連アリルは、アジア系集団との混血 (オーストロネシア語族と非オーストロネシア語族) によってもたらされたと考えられる。ギデラで観察されないのは、ギデラがオーストロネシア語族と混血していない集団であるとする我々の先行研究の結果と符合する。

メラネシア集団とアジア集団との頻度分布は似ていることから、メラネシア集団の祖先がオセアニア地域に移住する以前はアジア人と同程度の皮膚色となり、オセアニア地域に移住後に日焼け関連アリルに正の自然選択が作用し、現在の頻度分布になった可能性は高いと予想される。

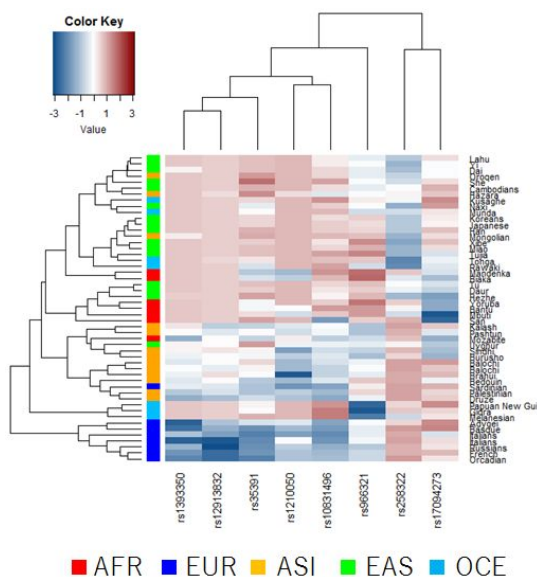


図 2 日焼け関連アリル頻度のヒートマップ 研究対象のオセアニア 5 集団と世界の 46 集団を併せて解析した。

(2) タイ人集団を対象に、これまでに報告のあった皮膚色関連多型について調べた。年齢と性別を調整した重回帰分析により、各非同義多型と 3 種類の skin reflectance 値 (上腕内側、額、額から上腕内側を引いた tanning ability) との関連を調べた。次に、派生アリル 1 コピー当りの独立な効果を推定すべく、独立な関連多型の全てを独立変数とし、性別と年齢で調整した重回帰分析を行い、各多型の偏回帰係数を求めた。メラネシア集団についても、それらの多型の解析を行った。

年齢と性別を調整した重回帰分析により、各多型と 3 種類の skin reflectance 値 (上

腕内側、額、額から上腕内側を引いた tanning ability)との関連を調べた。本研究では、派生アリルコピー数(0, 1, or 2)を各多型の値とした。もっとも強い関連を示したのは DEF8 遺伝子上にある SNP (rs8049897)であった。また、ATRN 遺伝子上の 3 つの SNP (rs622099, rs3848809, rs11699379)と MY05A 遺伝子上の SNP (rs12915892)も関連していた。

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 1 件)

Issiki M, Naka I, Kimura R, Furusawa T, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M, Ishida T, Ohtsuka R, Ohashi J (2018) Mitochondrial DNA variations in Austronesian-speaking populations living in the New Georgia Islands, the Western Province of the Solomon Islands. Journal of Human Genetics 63: 101-104. DOI: 10.1038/s10038-017-0372-0 (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 中伊津美、木村亮介、古澤拓郎、山内太郎、夏原和美、中澤港、安高雄治、石田貴文、稲岡司、松村康弘、大塚柳太郎、大橋順 “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” 日本人類学会第 70 回大会 (2016 年 10 月 8-10 日)、NSG 学生総合プラザ STEP(新潟・新潟)

2. Izumi Naka, Nao Nishida, Ryosuke Kimura, Kyoko Yamaguchi, Takuro Furusawa, Taro Yamauchi, Kazumi Natsuhara, Takafumi Ishida, Tsukasa Inaoka, Yasuhiro Matsumura, Ryutaro Ohtsuka and Jun Ohashi. “Polymorphisms associated with European skin pigmentation in Oceanic populations” The American Society of Human Genetics, 2016 年

3. Naka K, Nishida N, Kimura R, Yamaguchi K, Furusawa T, Yamauchi T, Natsuhara K, Ataka Y, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ohtsuka R, Ohashi J “Analysis of polymorphisms associated with skin pigmentation in Oceanic populations” The 13th International Congress of Human Genetics. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan (April 3-7, 2016)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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