

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26440256

研究課題名(和文) オセアニア・アジア集団の皮膚色素多様性～遺伝的基盤と進化的背景の理解～

研究課題名(英文) Polymorphisms associated with skin pigmentation in Oceanian populations

研究代表者

中 伊津美 (NAKA, IZUMI)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・特任研究員

研究者番号：10723778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：オセアニア集団は、ポリネシアンの褐色の肌、同じメラネシアンでも、漆黒から赤みのある黒など肌の色は多様性に富んでいる。

本研究では、欧州集団でTanning abilityとの関連が報告されているSNPについてTanning ability Score (TAS)を計算し、各集団での比較を行った。トンガ集団(ポリネシア)とラウキ集団(ミクロネシア)は、東アジア集団よりも低かった。アジア集団(タイと沖縄)について、メラニンインデックス(MI)と遺伝子型との関連を検討した。TASは同程度を示した2集団だが、それぞれ異なるSNPがMIに関与していた。

研究成果の概要(英文)：In Oceania, people living in Melanesia have the darkest skin color, which is comparable to that of people living in Sub-Saharan Africa. To understand the genetic basis of skin pigmentation in Oceanian people, we investigated eight SNPs previously reported to be associated with self-reported tanning ability in European ancestry in five Oceanian populations. We calculated the tanning ability associated allele count and the tanning ability score (TAS) for each individual. The number of allele counts was the highest in YRI (African) and the lowest in CEU (European ancestry). Of particular interest is that the mean of the tanning ability score is lower (i.e., lighter skin color) in Tongan (Polynesian) and Rawaki (Micronesia) populations than in HapMap-JPT and CHB (East Asian) populations. A multiple regression analysis for Thai and Okinawa populations revealed that SNPs associated with melanin Index were different between populations.

研究分野：人類学

キーワード：オセアニア 皮膚色素 多型

1. 研究開始当初の背景

南太平洋に位置するオセアニア集団は、地理学的にメラネシアン、ミクロネシアン、ポリネシアンに、言語学的には非オーストロネシア語族 (NAN) とオーストロネシア語族 (AN) とに分類される。

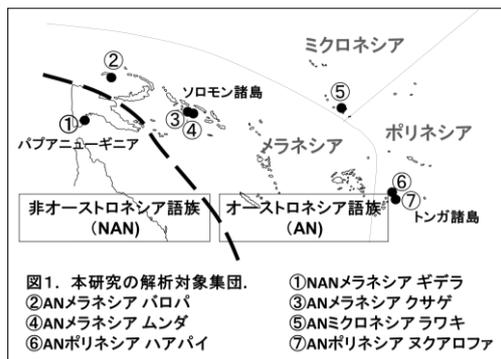
オセアニア集団は遺伝学的に東アジア集団と近縁ではあるが、身体的特徴は大きく異なる。ポリネシア集団の褐色の肌、同じメラネシア集団でも、漆黒から赤みのある黒など肌の色は多様性に富んでおり、その色は、日差しの強い南太平洋での生活に適応した結果と考えられるが、広域のオセアニア集団を対象に、皮膚色素関連多型を調べる研究はこれまで行われてこなかった。

2. 研究の目的

本研究では、オセアニア・アジア集団を対象に、網羅的に皮膚の色素形成遺伝子多型を調べ、(1)オセアニア・アジア集団の皮膚色素多様性を生み出す遺伝基盤の理解を図るとともに、(2)メラネシア集団で観察される濃い茶褐色の皮膚色素形成と関連するアリル、およびアジア集団で観察される明るい皮膚色素形成と関連するアリルの進化史の解明を目指す。さらに、(3)候補遺伝子領域内の変異探索によって、オセアニア・アジア集団に特異的な多型を検出し、皮膚色素との統計学的関連を検討する。

3. 研究の方法

解析対象集団：オセアニア地域集団7集団 (157人) (図1) とアジア集団 (タイ人236検体、沖縄県在住日本人294検体) について遺伝子型決定を行った。HapMap データベースより、東アジア集団 (JPT、CHB)、ヨーロッパ系集団 (CEU)、アフリカ系集団 (YRI) の遺伝子型データを取得した。The ALlele FREquency Database より52集団の遺伝子型データを取得した。



解析対象多型：皮膚色素関連遺伝子多型について、HapMap 東アジア集団とヨーロッパ系集団で、アフリカ系集団と比較して高い Fst 値を示す多型を96個選定し、DigiTag2 assay にて遺伝子型の決定を行った。DigiTag2 assay にて遺伝子型の決定が行えなかった SNP については、TaqMan assay にて遺伝子型の決定を行った。

Tanning ability 関連アリル保有数：Tanning ability と関連があるアリルのホモを2、ヘテロを1、関連のないアリルのホモを0とし、それら遺伝子型 (0, 1, 2) の和を、個人の Tanning ability 関連アリル保有数とした。

Tanning ability Score (TAS) : Nan et al. (2009) より、皮膚色と関連のある多型のより P 値の低い β を採用し、i 番目の SNP の β を $\beta_{i,j}$ 番目の個体の SNP_i の遺伝子型を $x_{ij} = (0, 1, \text{ or } 2)$ とし、 $\sum \beta_{i,j} x_{ij}$ を個人の Tanning ability Score とした。

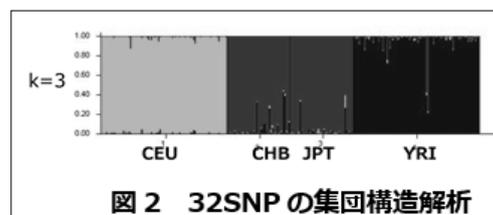
メラニンインデックス (MI) : 分光反射率測定器を用いた額と上腕内側の skin reflectance 値から、その差を個人の MI とした。

皮膚色測定値と遺伝子型の関連解析：アジア集団を対象に、MI との関連を、性別・年齢を調整した重回帰分析を用いて検討した。

4. 研究成果

ヨーロッパ集団を対象としたゲノムワイド関連研究 (GWAS) により、皮膚色素の個人差に影響を与える遺伝子多型が多数報告されている。suntan、melanosis、skin pigmentation、hair color を対象とした GWAS 研究成果の中から、OCA2、MC1R、MATP、IRF4、TYR などの遺伝子を含む、28箇所ゲノム領域に存在する32個の色素形成関連 SNP を抽出した。これらの SNP の HapMap サンプルの遺伝子型を取得し STRUCTURE 解析 (k=3) を行ったところ、ヨーロッパ、東アジア、アフリカと3集団のクラスターに分類された (図2)。

このことは、皮膚色素遺伝子多型は集団を分類するだけの効果があると示された。



European ancestry で Tanning ability との関連が報告されている8個の SNP (rs966321, rs35391, rs10831496, rs17094273, rs12913832, rs258322, rs1210050, rs1393350) について、オセアニア集団のタイピングを行い、HapMap サンプルのデータとの比較を行った。各集団について Tanning ability 関連アリル保有数と TAS を計算した。HapMap サンプルとオセアニア集団の Tanning ability 関連アリル保有数を比較したところ、YRI が最も多く Tanning ability 関連アリルを保有しており、CEU が最も少ないアリル数を保有していた。オセアニア集団と東アジア集団 (JPT、CHB) はその中間の値を示した。興味深いことに、TAS は、トンガ集団 (TG、ポリネシア) とラワキ集団 (SOR、ミクロネシア) は、東アジア集団よりも低か

った (図3、図4)。

今回の結果は、ポリネシア集団とミクロネシア集団には未知の皮膚色素関連遺伝子多型が存在する可能性を示唆している。

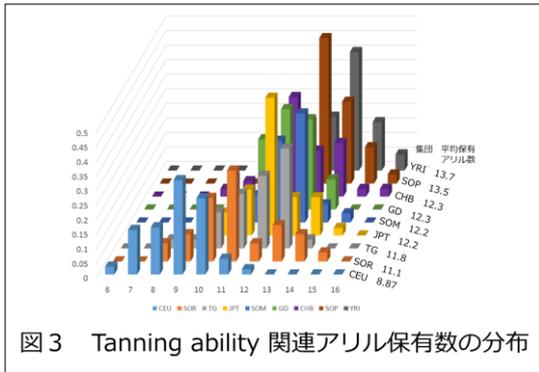


図3 Tanning ability 関連アリル保有数の分布

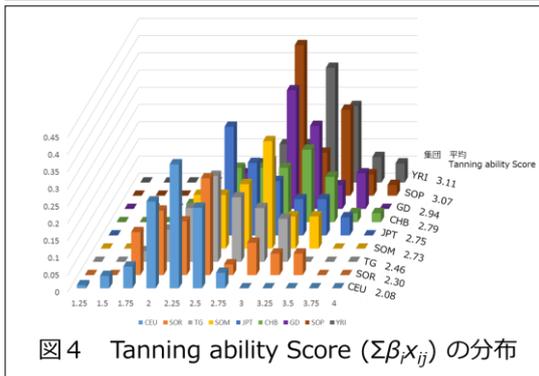


図4 Tanning ability Score ($\sum\beta_{x_{ij}}$) の分布

これら8個のSNPのアリル頻度の地理的分布を明らかにするため、The ALlele FREquency Databas より取得した52集団のTASを計算した。興味深いことに、アメリカ先住民集団は最高度のTASを示し、アフリカ系集団よりも高かった (図5)。彼らの先祖がベーリング海峡を渡ってアメリカ大陸に到達したことを考えると、高緯度地域へ適応する (明るい皮膚色をもつ) ことなく現在に至っている可能性が考えられた。

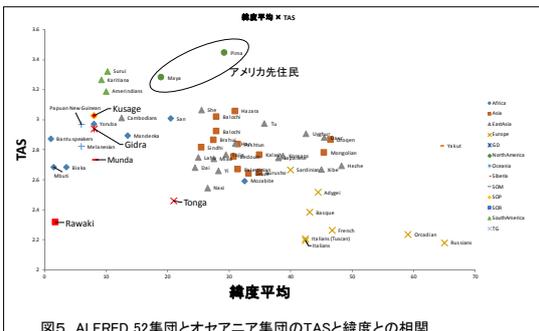


図5 ALFRED 52集団とオセアニア集団のTASと緯度との相関

アジア集団 (タイ人と沖縄県在住日本人) について、6個のSNP (rs966321, rs35391, rs10831496, rs17094273, rs12913832, rs258322) からTASを計算した。タイ人でTASは1.94、沖縄県在住日本人で1.95と、HapMap JPT 1.87より高い値を示した。96個の皮膚色素関連遺伝子多型について、MIと遺伝子型との関連を、年齢、性別を調整した重回帰分

析を用いて検討した。タイ人の平均MIは4.87、沖縄県在住日本人は4.94だった。多変量解析の結果、タイ人集団ではDEF8/MC1R領域のSNPとATRN、MYO5Aに存在するSNPが、沖縄県在住日本人ではOCA2、TYRP1、SLC45A2、HERC2、TYRに存在するSNPがMIと有意な関連を示した ($P < 0.05$)。TASは同程度を示した2集団だが、それぞれ異なるSNPがMIに関与していた (表1)。

	Pval_Okinawa	slope_Okinawa	gene
rs4778241	0.0208	0.7421	OCA2
rs2733832	0.0232	-1.1995	TYRP1
rs26722	0.0454	0.6122	SLC45A2
rs8039195	0.0455	0.6564	HERC2
rs1042602	0.0461	-5.5181	TYR

	Pval_Thai	slope_Thai	gene
rs8049897	0.0104	2.8240	DEF8
rs622099	0.0117	-0.8455	ATRN
rs3848809	0.0128	-0.8312	ATRN
rs11699379	0.0128	-0.8312	ATRN
rs12915892	0.0186	-0.7960	MYO5A

表1 関連解析の結果

しかし、両集団でMIと関連する共通なSNPは検出されなかったこと、各集団でMI増加と関連したアリルが必ずしもオセアニア集団 (特にメラネシア集団) で増加していなかったことから (表2)、オセアニア・アジア集団の皮膚色素形成には複雑なメカニズムが関与していることが示唆された。

MI関連アリル		MI関連アリル					
		OKINAWA	GD	SOP	SOM	SOR	TG
rs4778241	C	0.261	0.674	0.321	0.273	0.571	0.333
rs2733832	C	0.924	1.000	0.714	0.909	0.946	0.813
rs26722	T	0.333	0.217	0.000	0.045	0.089	0.250
rs8039195	T	0.323	0.804	0.571	0.386	0.696	0.417
rs1042602	A	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

MI関連アリル		MI関連アリル					
		TSY	GD	SOP	SOM	SOR	TG
rs8049897	A	0.027	ND	ND	ND	ND	ND
rs622099	A	0.522	0.109	0.286	0.341	0.375	0.646
rs3848809	A	0.534	0.087	0.286	0.409	0.375	0.646
rs11699379	T	0.534	0.174	0.286	0.432	0.375	0.667
rs12915892	T	0.539	0.783	0.821	0.795	0.536	0.646

表2 各集団のMI関連アリル頻度

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)

[学会発表] (計6件)

1. Izumi Naka, Nao Nishida, Ryosuke Kimura, Kyoko Takuro Furusawa, Taro Yamauchi, Kazumi Natsuhara, Yuji ATAKA, Takafumi Ishida, Tsukasa Inaoka, Yasuhiro Matsumura, Ryutaro Ohtsuka and Jun Ohashi, Analysis of polymorphisms associated with skin pigmentation in Oceanic populations, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016年

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. 中伊津美、西田奈央、木村亮介、山口今日子、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、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、日本人類学会第 69 回大会、2015 年
4. 中伊津美、西田奈央、古澤拓郎、木村亮介、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、オセアニア集団における *UCPI* 遺伝子-3820A/G 多型と身長・体重との関連、日本人類遺伝学会第 60 回大会、2015 年
5. Izumi Naka, Nao Nishida, Takuro Furusawa, Ryosuke Kimura, Taro Yamauchi, Kazumi Natsuhara, Minato Nakazawa, Yuji Ataka, Takafumi Ishida, Tsukasa Inaoka, Yasuhiro Matsumura and Jun Ohashi, Significant association of Pro129Thr polymorphism in the fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) gene with body mass index in Oceanic populations, The American Society of Human Genetics, 2014 年
6. 中伊津美、西田奈央、古澤拓郎、木村亮介、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、オセアニア集団における *FAAH* 遺伝子 Pro129Thr 多型と BMI との関連、日本人類遺伝学会第 59 回大会、2014 年

[その他]

ホームページ等

<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~humgendi/v/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中 伊津美 (NAKA, Izumi)

東京大学・大学院理学系研究科 (理学部) ・
特任研究員

研究者番号 : 10723778

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

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

山口 今日子 (YAMAGUCHI, Kyoko)

琉球大学・医学 (系) 研究科 (研究院) ・
研究員

研究者番号 : 60724755