

審査の結果の要旨

氏名 アクター モハマッド シュエブ

本論文は4章からなり、第1章は研究全体の背景と目的、第2章は多様な人類集団に対する **targeted capture** と大規模並列 DNA 配列決定による嗅覚受容体遺伝子ファミリーの同定、第3章は同定した嗅覚受容体遺伝子ファミリーに新規に発見した構造欠損多型と遺伝子重複・欠失多型、第4章は中立対照ゲノム領域と嗅覚受容体遺伝子ファミリーの遺伝的集団分化度を比較することによる嗅覚受容体遺伝子ファミリーに対する自然選択の検出について述べている。

第1章では以下の背景が述べられている。従来、ヒトを含む狭鼻猿小目霊長類は、恒常的3色型色覚と高解像度視覚を特徴とされ、感覚の中で視覚の重要性が注目されてきた。それに対して、嗅覚は縮退していると考えられてきたが、近年、ヒトを含め霊長類全体で嗅覚の重要性が見直されてきている。しかし、嗅覚受容体遺伝子ファミリーは遺伝子数が膨大で、これまでその塩基配列研究は主として公共全ゲノム配列データベースに依拠して行われており、多くの場合で解読深度の浅さから、特に類似配列遺伝子を多く含む嗅覚受容体遺伝子ファミリーの遺伝子同定には正確性の問題があった。また、データベースによっては解読断片の元データが提供されず、解読断片から組み立てられた一倍体配列のみ利用可能となるため、個体当たりの単塩基多型、構造欠損多型、遺伝子重複・欠失多型を評価することに限界があった。このような背景からヒトの嗅覚受容体遺伝子ファミリーの遺伝的多様性は未解明の部分も多く残していた。そこで学位申請者は、アジア系、ヨーロッパ系、アフリカ系からなる計18のヒト地域集団401人を対象に、匿名化されたゲノム DNA 試料に対して **targeted capture** 法と小断片解読型大規模並列 DNA 配列決定法を適用した。また、**capture** に用いる **probe** の設計にはヒト参照全ゲノム配列データベースで構造欠損のない（以下、**intact**）嗅覚受容体遺伝子402個だけでなく、ヒト参照全ゲノム配列データベースで軽度の構造欠損をもつ嗅覚受容体遺伝子（以下、**nearly intact** 偽遺伝子）99個を含め、さらにヒトに最も近縁であるチンパンジーの全ゲノム配列データベースにあってヒト参照全ゲノム配列データベースにない嗅覚受容体遺伝子53個を含めて総計554遺伝子を用いたことで、ヒトの遺伝的多様性を網羅する工夫をしている。これらにより、申請者はヒトの嗅覚受容体遺伝子ファミリーの遺伝的多様性を明らかにすることを目的とした。

第2章では、これらの集団試料に対して高い解読深度で嗅覚受容体遺伝子ファミリーの塩基配列決定を行ったことが記されている。申請者は嗅覚受容体遺伝子ファミリーの比較対象として、タンパク質をコードせず、1キロ塩基長以上で、直近の遺伝子から常染色体で0.2センチモルガン、X染色体で0.1センチモルガン以上離れ、ゲノム中で反復のない単一座位である領域を中立対照ゲノム領域として85箇所選抜して **probe** 設計し、嗅覚受容体遺伝子ファミリーとともに **targeted capture** と小断片解読型大規模並列 DNA 配列決定を行っている。ヒト参照全ゲノム配列データベースで **probe** 設計した嗅覚受容体遺伝子をすべて集団試料に検出した上、チンパンジ

一全ゲノムデータベースから probe 設計した嗅覚受容体遺伝子のうち 3 つがヒト集団に存在することを明らかにした。解読深度平均値は公共千人全ゲノムデータベースの 42 倍あり、多くの新規単塩基多型を発見した。

第 3 章では、嗅覚受容体遺伝子ファミリーの多くの遺伝子に新規の構造欠損多型と遺伝子重複・欠失多型を検出したことを報告している。ヒト参照全ゲノムデータベースで *intact* である嗅覚受容体遺伝子にも構造欠損アレルが高頻度見られる場合があり、ヒト参照全ゲノムデータベースで *nearly intact* 偽遺伝子である嗅覚受容体遺伝子にも構造欠損アレルが低頻度見られる場合があることを見出した。また、遺伝子重複・欠失多型が特定のゲノム領域に偏在する傾向を見出し、クロマチン構造との関連の可能性を示唆した。

第 4 章では、嗅覚受容体遺伝子ファミリーと中立対照領域を、単塩基多型の主成分分析、塩基配列多型に基づく集団分化指数 *Nst*、塩基頻度スペクトルを評価する *Tajima's D* 指標で比較し、両者の遺伝的多様性の集団分化の違いを評価している。中立対照領域を用いたことで、嗅覚受容体遺伝子ファミリーは集団分化度が低く、多様性のパターンが平衡選択と呼ばれる自然選択により維持されている可能性を示した。このような特徴は、中立対照領域を用いたことで、初めて明らかになっており、極めて独創性が高いといえる。さらに、嗅覚受容体遺伝子ファミリーについての既知の遺伝子発現データと感受匂い物質との関連に言及しており、様々な人類集団の食文化や生業と関連させる本研究の次の方向性が示されている。これらはヒトの嗅覚の多様性の理解を大きく前進させるものであると考えられる。

なお、本論文のうち、日本人の本州試料と琉球諸島試料に関する内容は、蘆野龍一、太田博樹、石田肇、新村芳人、東原和成、*Amanda D. Melin*、そして指導教員の河村正二との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（生命科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 2242 字