

論文審査の結果の要旨

氏名 齊藤 真理恵

本論文は4章からなる。第1章の前に概略紹介があり、ヒトの *GSTM1* 遺伝子、*GSTM1* タンパク、および *GSTM1* 遺伝子欠失に関する先行研究の成果が紹介されている。

第1章は、ヒトの *GSTM1* 遺伝子欠失の地理的頻度分布を調べた研究成果について述べられている。*GSTM1* 遺伝子欠失頻度を調べた先行文献に対してシステマティック・レビューを行い、結果の信頼できる文献を抽出するとともに、アジアとオセアニアの19集団に属する1339名の遺伝子タイピングを行っている。*GSTM1* タンパクは、紫外線が誘発する酸化的ストレスによる産物を解毒する働きがあるため、紫外線の強い低緯度地方では欠失の遺伝子型頻度が低くなるという仮説が提唱されている。そこで、本仮説を検証すべく、欠失の遺伝子型頻度と対象集団の緯度との相関を調べ、両者には有意な相関関係がみられないことを明らかにしている。

第2章は、1000人ゲノムプロジェクトで調べられたアフリカ系集団、ヨーロッパ系集団、東アジア系集団の多型データを用いて、*GSTM1* 遺伝子領域に自然選択が働いた可能性を検討した成果について述べられている。欠失を挟んだ上流と下流のターゲット領域は、Tajima's Dを用いた中立性の検定では有意とはならないが、アフリカ系集団と東アジア系集団との間で高度に分化しているSNPとSNPハプロタイプを各領域に検出している。GTEx portalのデータでは、これらのSNPは*GSTM4* 遺伝子と*GSTM5* 遺伝子の発現量と関連しており、その間接的な影響を受けて、*GSTM1* 遺伝子欠失の頻度が東アジア系集団で増加した可能性を見出している。

第3章は、ヒト、チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザル、マカク、マーモセットの*GSTM* 遺伝子群の分子進化について調べた研究成果について述べられている。blast検索を駆使し、ヒト、チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザル、マカク、マーモセットの各*GSTM* 遺伝子配列とその染色体上の位置を同定するとともに、機能的な*GSTM* 遺伝子と非機能的な*GSTM* 遺伝子を明らかにしている。

第4章は、*GSTM1* 遺伝子の両側に位置する重複配列と、*GSTM1* 遺伝子の欠失に伴い誕生したそれらの融合配列の分子進化について調べた研究成果について述べられている。ヒトと同様にチンパンジーでも欠失アレルが高頻度に存在することを明らかにするとともに、両種の重複配列とその融合配列の比較から、ヒトとチンパンジーの*GSTM1* 遺伝子の欠失は独立なイベントであったこと、種内の重複配列間で遺伝子変換が起きている強い証拠を見出している。

なお、本論文第1章は、石田貴文氏との共同研究、第2章の主要部分と第4章の一部は、Omer Gokcumen氏、颯田葉子氏、石田貴文氏との共同研究、第3章と第4章の一部は、石田貴文氏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。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。