

氏名	郷 康 広
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第2686号
学位授与の日付	平成15年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科生物科学専攻
学位論文題目	Characterization and evolution of major histocompatibility complex genes in prosimians (原猿類における主要組織適合抗原複合体遺伝子群の進化機構の解析)
論文調査委員	(主査) 助教授 平井啓久 教授 庄武孝義 助教授 川本 芳

論 文 内 容 の 要 旨

主要組織適合抗原複合体 (*MHC*) 遺伝子群は、脊椎動物の免疫系において自己と非自己の識別に関与する多様な遺伝子構成を持つ遺伝子複合体であり、その構造と機能からクラスⅠとクラスⅡに大別される。

本申請論文では、これまで体系的な研究例が皆無であった原猿類、特にマダガスカル産原猿類(キツネザル類)における *MHC* 遺伝子群の遺伝子構成を解読し、その進化機構をヒトおよび類人猿との対比によって明らかにするとともに、霊長類における同遺伝子群の進化史を再構築した。

キツネザル類のクラスⅡ遺伝子群 (*MHC-DRB*) は、多型が属あるいは科を越えて共有されており、その期間(約4000万年)は真猿類(約1000万年)と比べてはるかに長いとともに、分岐後の同義置換率が低かった。よって、この低同義置換率がキツネザル類の長期多型維持に寄与してきたと推測された。また、同遺伝子群の系統関係は、真猿類および非マダガスカル産原猿類とは異なっていた。これはキツネザル類 *MHC-DRB* 遺伝子の多様性が、他の霊長類と分岐した後に獲得されたことを示唆し、さらに、キツネザル類の起源が単系統であることを支持するものだった。

クラスⅠ遺伝子群は、クラスⅡ遺伝子群とは異なり、各分類群が各々独自の抗原認識レパートリーを保持し、その特異性の程度は真猿類の同遺伝子群より高かった。その要因は、高い遺伝子重複率と遺伝子座間組み換え頻度であると推定された。また、多型生成機構を比較分析したところ、キツネザルにおいては遺伝子変換 (*gene conversion*) がヒトの場合より大きな役割を果たしていることを明らかにした。

霊長類における同遺伝子群の進化史を再構築したところ、キツネザル類の *MHC* 遺伝子群は、ヒトとは直系遺伝子を共有しておらず、現存するヒト *MHC* 遺伝子群の大部分は、真猿類が原猿類と分岐した後に出現したと考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

これまで原猿類の主要組織適合抗原複合体 (*MHC*) 遺伝子群の進化解析は皆無に等しかった。申請論文はマダガスカル原猿類(キツネザル類)の4科8属24種・亜種にわたる66個体という多個体の血液試料を、マダガスカル共和国ベレンティエー保護区ならびにチンバザザ動物園において申請者自身が主体になって採集し、抽出したDNAサンプルを用いたPCR法による遺伝子探索、クローニング、および塩基配列解読の一連の実験を通して、キツネザル類における *MHC* 遺伝子群の体系的な分子進化解析を行ったものである。

申請者は第1に、キツネザル類の *MHC* クラスⅡ遺伝子群の多型が、属あるいは科を越えて維持されていることを明らかにした。特にキツネザル類に特徴的に、約4000万年の間共有されている同じ対立遺伝子があることを見だし、真猿類の約1000万年とは大きく異なることを明らかにした。そして、このような多型の生成には低同義置換率が関与したものであると結論した。第2に、クラスⅠ遺伝子群は各属に固有な多型が存在することを明らかにし、その要因が高い遺伝子重複率と遺伝子座間組み換え頻度であることを見いだした。キツネザル類における *MHC* 多型形成機序は、ヒトの研究で提唱されて

きた birth-and-death 機構よりも、遺伝子変換 (gene conversion) 機構の方がより優位に働いてきた結果であると考察した。また、遺伝子配列の比較解析から、現存のヒト *MHC* 遺伝子の大部分は真猿類が原猿類と分岐した後に出現したものと推測した。

これらの実験・解析はキツネザル類の *MHC* の特異な進化特性を初めて明らかにしたもので、新しい知見を霊長類学ならびに分子進化学の領域にもたらしたものと高く評価できる。また、従来実験が困難であった手技に新しく工夫を加え、特に多くの *MHC* 遺伝子配列を解析することを可能にしたことにより、これまで発表されていた真猿類の *MHC* の進化とは異なる機構がキツネザル類の遺伝子進化に関与してきたことを明らかにした。また、マダガスカル産原猿類の単系統起源説を分子進化的考察から明確に追認した。これらの成果も高く評価できる。

以上のように、申請論文はキツネザル類の *MHC* 遺伝子の分子進化に関して大いに学問的貢献をするものであり、博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、先に実施された論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。