

氏 名	おおにし あきし 大西 暁 士
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2529 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	ヒト以外の旧世界霊長類における赤・緑視物質遺伝子の多型に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 七 田 芳 則 教 授 宮 田 隆 教 授 竹 市 雅 俊

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、カニクイザルを中心とした旧世界霊長類の赤・緑視物質遺伝子座の多型頻度を分子遺伝学的手法を用いて解析し、ヒトと比較することで霊長類の色覚システムの進化について考察した結果をまとめたものである。

ヒトの赤・緑視物質遺伝子は相同性が高く、タンデムリピート構造をとるため、不等交差や遺伝子変換により遺伝子の増加・欠損が起こる。また赤・緑視物質の中間の波長感受性を持つハイブリッド(キメラ)視物質が生じる。欠損する場合は2色性色覚異常(色盲)を示し、増える場合は正常色覚と変わらない。ハイブリッド視物質を持つ場合は組換え位置により正常色覚と異常3色性色覚(色弱)を示す場合に分かれる。ヒトではこれら赤・緑色弁別の困難な色覚異常が多いが、ヒト以外の霊長類で色覚異常は発見されていなかった。これは色覚異常のサルは色覚に対する自然選択を受けるためと考えられていた。

本論文では色覚異常のような自然淘汰を「受ける」多型と「受けない」多型の頻度をヒトと比較した。まず旧世界ザルにおいてもヒトと同様の遺伝子構造をとるか検証するため、正常色覚のカニクイザルのゲノム DNA より物理的地図を作成し、赤・緑視物質遺伝子が6エクソンで構成されタンデムに配列すること、制限酵素地図より両遺伝子が高い相同性を持つことを示した。従ってこの遺伝子構造はヒトと類似することが判明し、ヒトと同様組換えにより色覚異常が発生する可能性が示された。

次に19種2788頭のマカクザル DNA サンプルより、色覚異常サルを分子遺伝学的手法により探索した結果、3頭のサルを同定した。3頭共にインドネシア・パンガンダラン群のオスカニクイザルであった。さらに詳細な遺伝子解析の結果、3頭はエクソン4までが赤、5、6が緑視物質遺伝子の配列を取るハイブリッド視物質(R4G5)を1つのみ持つことを確認した。発現したハイブリッド視物質の $\lambda_{\max}$ は緑視物質より6nm長波長側にあった。従って3頭は赤視物質欠損型の色覚異常であることが分かった。R4G5の遺伝子型はパンガンダラン群の3つのサブグループに局限していた。ヒト男性の2色性色覚異常は2%、異常3色性は6%存在する。しかし、カニクイザルでは2色性色覚異常はこれらR4G5のみの0.4%、異常3色性は0%であった。つまり自然淘汰を「受ける」多型の頻度に関してはヒトと比べて低い頻度を示した。

不等交差や遺伝子変換により、色覚異常以外の多型も現れる。このような自然淘汰を「受けない」多型に関して、緑視物質遺伝子を多コピー持つ遺伝子型と、波長弁別域が6nm狭くなる180番目残基の多型を探索した。ヒト男性における同遺伝子型はそれぞれ66%および38%であるが、カニクイザルでは5%および3%と低い頻度を示した。なお、前者の遺伝子型はタイ南部、後者はインドネシア・ソレアル群にのみ局限して分布していた。

自然淘汰説は色覚異常の頻度を議論する上では重要であるが、色覚異常以外の多型に関しては色覚に対する自然淘汰圧の影響を受けないため、適用されない。このように自然淘汰を「受けない」多型の頻度も低いという一連の解析結果は、ヒトおよびカニクイザルにおける赤・緑視物質遺伝子の多型生成に自然選択以外の要因の関与を示唆した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、種々の分子遺伝学的、分子生物学的手法を用いて、霊長類における赤・緑視物質遺伝子の多型解析を行い、霊長類の色覚進化について考察したものである。

ヒトの赤・緑視物質遺伝子は約3500万年前に遺伝子重複により作られた遺伝子で、進化時間が短いことにより相同性が非常に高く、また、X染色体上でタンDEMリピート構造をとっている。そのため、不等交差や遺伝子変換により遺伝子の増加・欠損が起こりやすく、ヒトの色覚異常の頻度が高い原因の一つになっている。一方、ヒト以外の3色性色覚を示す霊長類では、ヒトとよく似た遺伝子構造を持つと考えられているが、色覚異常を示す個体は報告されていなかった。このことから、ヒト以外の霊長類では色覚異常に対する自然淘汰が働くため、色覚異常個体の同定が困難であると考えられていた。そこで、本論文では、カニクイザルを主とした旧世界霊長類について、赤・緑遺伝子座の多型解析を行い、色覚異常の遺伝子型が実際に存在するのかを検討した。また、自然選択の可能性を検証するために、色覚異常を示さない遺伝子型も検討し、ヒトの場合と比較することを試みた。

まず、遺伝子クローニングの手法を用いてカニクイザルの赤・緑視物質遺伝子の物理的マップを作成し、これがヒトの場合と似ていることを確認した。その後、19種2788頭のマカクザルDNAサンプルより色覚異常の原因となる遺伝子型を探索し、赤・緑遺伝子のキメラ遺伝子を持つ3頭のサルを初めて同定することに成功した。さらに詳細な遺伝子解析の結果、ヒト男性では2色性色覚異常が2%、異常3色性が6%存在するが、カニクイザルではそれぞれ0.4%、0%であることを発見し、サルにおける色覚異常個体の少なさは自然淘汰による説明と矛盾しないことを見いだした。

一方、自然淘汰を受けないと考えられる遺伝子多型の頻度を検討した結果、カニクイザルでの頻度はヒトの場合より有意に低いことを発見した。つまり、カニクイザルにおける色覚異常個体の少なさは自然淘汰以外の種々の要因も関与していることを明らかにした。

以上のように、本研究は霊長類における色覚システムの進化について重要な発見をし、今後のこの分野の発展に大きく寄与したと認められる。よって、本論文は京都大学理学博士の論文として十分に価値があると認められる。なお、主論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について諮問した結果、合格と認めた。