

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	木野田文也
論文審査担当者	主査 川真田樹人 副査 駒津光久・古庄知己
論文題目	<p>The contribution of genetic variants of the peroxisome proliferator-activated receptor-α gene to high-altitude hypoxia adaptation in Sherpa highlanders (シェルパ高地民族の高所低酸素適応におけるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α遺伝子変異の関与)</p>
(論文の内容の要旨)	<p>[目的] シェルパ民族はネパールの高地に在住し、その高い高所低酸素耐性によってエベレスト登山で重要な役割を果たしている。彼らは遺伝的背景によって高地適応を得ていることが知られている。ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α遺伝子 (<i>PPARA</i>) は、複数の代謝経路に関する核ホルモン受容体スーパーファミリーとその発現制御を行う転写因子をコードする。これまでの研究から、チベット高原に住むチベット民族の高地適応において <i>PPARA</i> の関与が示されている。本研究ではシェルパ民族の高地適応への <i>PPARA</i> の関与を調べるため、その単塩基多型 (SNPs) を解析し検討を加えた。</p> <p>[方法] 研究対象は、高地適応群としてシェルパ族 111 名、対照群として非シェルパ族 105 名である。シェルパ族はネパールのナムチェバザール (標高 3,440m) に在住するシェルパ民族であり、非シェルパ族はネパールのカトマンズ (標高 1,300m) に居住するネパール人である。それぞれよりインフォームドコンセントを得て静脈採血を行ない、フェノール法で DNA を抽出した。対象の SNPs は以下の基準で選択した。(1) <i>PPARA</i> 内に位置する。(2) SNP 間は 10 kbp 以上離れている。(3) Fixation index (Fst) が南アジアと東アジアで 0.05 未満である。(4) Expression of quantitative trait loci (eQTL) である。(5) 入手可能な TaqMan assay である。以上の条件から 7 つの SNPs (rs135547, rs5769178, rs881740, rs4253712, rs5766741, rs5767700, rs1800234 (in exon)) を選択し、TaqMan SNP Genotyping Assay を用いて分析し、遺伝的距離、遺伝子型分布、対立遺伝子頻度、連鎖不均衡、ハプロタイプの組み合わせを解析した。</p> <p>[結果] 7 つのうち 5 つ (rs135547, rs4253712, rs5766741, rs5767700, および rs1800234) の SNPs で遺伝子型分布、遺伝子頻度が両群間で大きく異なっていた。連鎖不均衡解析では 2 つのハプロタイプブロックがみられた。それぞれのハプロタイプブロックの SNPs は遺伝子座が近く、関連して遺伝していると考えられた。rs5766741 (eQTL 転座)、rs5767700、rs1800234 (exon) のブロックは 4 種類のハプロタイプを形成し、そのうち 3 つのマイナーアレルの組み合わせ (C-C-C) と、メジャーアレルの組み合わせ (T-T-T) の 2 つのハプロタイプにおいて両群間で有意差を認めた。</p> <p>[考察] 本研究で解析を行った rs1800234 は PPARα 受容体のコドン 227 においてバリンをアラニンに置換しており、これは DNA 結合ドメインのヒンジ部分に位置し、PPARα 受容体の代謝レベルの変動に関与すると考えられている。これまでの研究から、チベットの高地民族においては、<i>PPARA</i> の遺伝子変異により遊離脂肪酸のレベルの最適化が行われ高地適応に寄与すると報告されている。本研究では、シェルパ群と非シェルパ群で <i>PPARA</i> 単塩基多型の比較検討を行い、エクソン領域にある rs1800234 を含む 5 つの SNPs で有意差を認めた。また rs1800234 を含む 2 つのハプロタイプで有意差を認めており、シェルパ高地民族において、<i>PPARA</i> の単塩基多型が遊離脂肪酸の代謝を介して高地環境への適応に寄与することが示唆された。</p>