

氏 名 岩崎 理紗

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2255 号

学位授与の日付 2021年3月 24日

学位授与の要件 先導科学研究科 生命共生体進化学  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 胃がんのリスクアレルを通して探る、日本人の遺伝的な多様性  
及び集団動態の解析

論文審査委員 主 査 大田 竜也  
生命共生体進化学専攻 准教授  
本郷 一美  
生命共生体進化学専攻 准教授  
五條堀 淳  
生命共生体進化学専攻 講師  
颯田 葉子  
生命共生体進化学専攻 教授  
太田 博樹  
東京大学 大学院理学系研究科 教授

(様式3)

## 博士論文の要旨

氏名 岩崎 理紗

論文題目 胃がんのリスクアレルを通して探る、日本人の遺伝的な多様性及び集団動態の解析

Study of genetic variation and demographic history of the Japanese from the viewpoint of a risk allele of gastric cancer

がんは人類にとって主要な死因の一つであり、その中でも、胃がんは人類全体で発症率が第5位、死亡率が第3位と非常に高い順位を占める。また、胃がんの発症率には人類集団の中でも偏りが見られ、特に日本をはじめとする東アジア集団での発症率が高いことはよく知られている。胃がんの中でも、特に diffuse type の胃がん (DGC) は、近年発症数が増加傾向にあることが知られている。また、日本人を対象としたゲノムワイド関連解析によって、rs2294008 (T/C) の T アレルは、DGC の発症リスクと強い関連性を持つアレル (リスクアレル) であることが報告された。このリスクアレルは 8 番染色体に位置し、様々ながんに関連する *PSCA* 遺伝子の開始コドンの一部である。このリスクアレルを含む配列がタンパク質に翻訳されると、ノンリスクアレル (C アレル) を含む配列を翻訳した場合に比べて 9 アミノ酸長くなる。この長い *PSCA* タンパク質は、細胞増殖のシグナルとして働くため、過剰な細胞増殖を招き、がんが進行すると考えられてきた。

このリスクアレルと DGC の関連性は、世界中の様々な集団で報告されているが、日本人はこのリスクアレルの頻度が、遺伝的に近縁な東アジアの集団よりも高い (日本人:0.63、中国の漢族:0.25、台湾人:0.26、韓国人:0.50) ことが知られている。rs2294008 の T アレルを持つことは、その個体の DGC の発症リスクが上がるため、生存上不利になると考えられる。そこで本研究では、集団遺伝学的な観点から、なぜ JPT だけでこのリスクアレルの頻度が高く保たれているのかについて検討した。

第1章では、DGC の発症率と rs2294008 の各アレルの生物学的な機能について、先行研究で知られていることを概観した。また、本研究で用いた正の自然選択のシグナルを検出する検定や、日本人の集団動態モデルについてまとめ、本研究の目的を示した。

第2章では、本研究で用いた各種解析手法について記載した。

第3章では、JPT でリスクアレルが何故高頻度に維持され、近縁な集団間で頻度差が保たれているのか、様々な検定を用いて解析結果を示した。まず、このリスクアレルの頻度差がどの程度なのか調べるため、ゲノムワイド SNP を比較対象として、2 集団間の頻度差を  $F_{ST}$  を指標に比較した。対象集団には、1000 人ゲノムプロジェクトの集団のうち、日本人集団 (JPT) と最も遺伝的に近い漢族 (CHB) を用いた。 $F_{ST}$  は集団間の頻度の差を用いて、集団の分化の程度を測定し、頻度の差が大きいくほど  $F_{ST}$  の値も大きくなる。この結果、rs2294008 及び連鎖関係にある近傍の SNP は、ゲノムワイドレベルで最も大きな  $F_{ST}$  値を示し、集団の分化に貢献する領域を形成していることがわかった。

次に、非常に大きな頻度差が遺伝的に近縁な 2 集団間で生じた原因について調べた。近縁な集団間で大きな頻度差が維持されている原因は、中立下で強く遺伝的浮動の影響を受けた場合か、または正の自然選択によってターゲットとなるアレル頻度が上昇した場合であると考えられる。そこで、正の自然選択が頻度差に貢献している場合を次の 3 つの場合について検討した。(1) JPT でリスクアレルに自然選択が働いている可能性、(2) CHB でノンリスクアレルに自然選択が働いている可能性、(3) 上記のすべてである可能性についてである。その結果、いくつかの中立性検定では正の自然選択のシグナルが検出されなかったが、2D SFS を利用した解析によって、CHB でノンリスクアレルに対する正の自然選択のシグナルを検出することができた。一部の中立性検定で自然選択のシグナルが検出できなかった原因は、自然選択のターゲットサイトとなった rs2294008 の近傍に組み換えのホットスポットが存在しているため、組み換えによってターゲットサイトを含むハプロタイプの連鎖関係が崩れたためだと考えられる。さらに詳しく調べると、CHB ではノンリスクアレルを持つ配列は 2 種類のハプロタイプ (サブハプロタイプ) で構成されており、この両方に正の自然選択が働いていることがわかった。以上より、CHB のノンリスクアレルに検出されたシグナルは、複数のハプロタイプ (C-A 及び A-G サブハプロタイプ) に対して同時に自然選択が働く、soft sweep のシグナルであることが分かった。一方で、JPT ではリスクアレル単位でも、ノンリスクアレル単位でも自然選択のシグナルは検出されなかったが、CHB と同様のサブハプロタイプは集団内に存在していた。2 つのサブハプロタイプに対しても 2D SFS で正の自然選択のシグナルの検出を行ったところ、JPT では正の自然選択が C-A サブハプロタイプに対してのみ働いていた。また、JPT 及び CHB で自然選択が働き始めた時期は、両集団の分岐年代よりも早いことがわかった。以上のことから、JPT ではいずれかの時期に起こった選択圧の変化によって、A-G サブハプロタイプに働いていた自然選択がリラックスまたは停止し、C-A サブハプロタイプに対して自然選択が働き続けた (hardening) 可能性が示唆された。選択がリラックス/停止したサブハプロタイプの多様性によって、残ったサブハプロタイプの selective sweep のシグナルが覆い隠され、JPT ではノンリスクアレル単位の自然選択のシグナルが検出されなかったと考えられる。以上の結果は、仮説(2)を部分的に支持した。しかしながら、これらの解析結果だけでは、CHB でのノンリスクアレルの頻度の上昇を説明できても、自然選択下になくリスクアレルが JPT で何故高頻度のままであるのか説明することはできなかった。

そこで、次に日本人の集団動態による可能性を検証した。検証にはアレル頻度シミュレーションを行い、集団動態のモデルには、「二重構造モデル」を利用した。このモデルは日本人の遺伝的・表現型的な多様性を、縄文系統の人類集団と、大陸由来の渡来系弥生人集団との交雑によって説明する。この結果、現生の日本人の高頻度のリスクアレルは、縄文系統の人類集団に多く由来したものである可能性があり、縄文系統の人類集団は、現生の日本人より高頻度でリスクアレルを持っていたことも示唆された。そこで、縄文系統の人類集団で現在利用可能な 3 ゲノム配列を利用し、JPT のリスクアレルを含んだハプロタイプと、縄文系統のハプロタイプの系統関係を調べた。この結果、縄文系統の人類集団の配列はリスクアレルを持っており、ハプロタイプは JPT に見られるハプロタイプと最も近縁であった。

以上の結果より、日本人で DGC のリスクアレルが高頻度に至ったのは、(I) A-G 及び

C-A サブハプロタイプには自然選択が働いていたが、A-G サブハプロタイプに対する選択が弱まり、ノンリスクアレルの頻度上昇が抑えられ、かつ、(II) 日本人は祖先集団である縄文系統の人類集団から、高頻度のリスクアレルを含むハプロタイプを受け継いだ、複合的な要因にあると結論づけた。

更に、A-G 及び C-A サブハプロタイプに対する自然選択が世界中の他の人類集団で働いているかどうかについても調べた。この結果、C-A サブハプロタイプに対する自然選択は、韓国人集団を除くほとんどの東アジア集団で働いていた。対照的に、A-G サブハプロタイプに対する自然選択は、アフリカの集団で共通に働いていたが、ヨーロッパ集団や、非漢族の東アジア集団では働いていなかった。以上の結果は、遺伝的に近い人類集団間であっても、2つのサブハプロタイプの **selection status** が動的に変わることを示している。

第4章では、第3章までの結果をまとめ、以下の (1) A-G/C-A サブハプロタイプに働いている自然選択の特徴、(2) A-G/C-A サブハプロタイプを通して見る、世界各地の集団の **selection status** の多様性、(3) 東アジア集団での DGC のリスクアレルの歴史の再構築の3点について論じた。このうち、特に(2)については、rs2294008 及びこの近傍の領域では、人類の歴史上、自然選択のターゲット化とターゲットから外れることを繰り返していることがわかった。このことは、この遺伝子座に対する選択圧が、何らかの要因で大きく変動を繰り返したことを示唆している。

第5章では、本研究の意義について議論した。

最後に、第6章では、DGC のリスクアレルに関する研究の更なる発展の可能性や、本研究を通して得た知見を元にした新たな研究の可能性について論じた。

本研究は、日本人で DGC のリスクアレルがなぜ高頻度に至ったのかについて解明を試みた。本研究は、DGC を通して、生物学的にも重要な役割を持つ領域に対し、遺伝的に近い集団間でも自然選択のターゲットが変化し、あるいは遺伝的に遠い集団でも独立に同じアレルがターゲットになり得る、動的で複雑なプロセスを示せた点において、面白い知見を提示できたと考える。

## 博士論文審査結果

Name in Full  
氏名 岩崎 理紗

Title  
論文題目 胃がんのリスクアレルを通して探る、日本人の遺伝的な多様性及び集団動態の歴史の解析

ヒトにおけるゲノム解析が進む今日、一部の遺伝子（対立遺伝子）が特定の集団において高頻度に存在しその集団に特異的形質をもたらす事例が示されている。その中には、特定集団で高頻度で見られる遺伝疾患と関連する場合もあり、進化学・疫学・公衆衛生学の観点から重要な研究対象となっている。本論文で出願者は、日本人集団に焦点を当て、日本人集団と近縁の集団との比較において遺伝子頻度に大きな差が見られ、様々ながんの発症と関連していることが示されている PSCA (Prostate Stem Cell Antigen) 遺伝子にある SNP (Single Nucleotide Polymorphism) の解析を行った。先行研究の GWAS (Genome wide association study) 解析でびまん型胃がん (DGC: diffuse type gastric cancer) のリスク SNP として発見された PSCA 遺伝子上の rs2294008 およびその周辺のゲノム領域を集団ゲノム学的観点から調査した研究の主な成果は次の通りである。

(1) 東京の日本人集団 (JPT) と中国北京の漢民族 (CHB) とのゲノムスケールでの対立遺伝子頻度の比較において、rs2294008 をおよびその周辺ゲノム領域は最も集団的な分化が生じている領域である。正の自然選択の有無を 1) 連鎖不平衡、2) サイト頻度スペクトル、3) 塩基多様度に基づいた方法で検定した結果、一部の検定 (サイト頻度スペクトルに基づいた検定の一部) で CHB において rs2294008 の非リスクアレルである C 型に対し正の自然選択が生じたことが示唆された。他の検定 (連鎖不平衡に基づいた検定等) で正の選択は検出できなかったものの、その原因として近傍の組換えホットスポットの存在や過去に正の自然選択が生じた時期等によりこれらの検定で検出力が低くなった可能性をあげている。さらに、この非リスクアレルである C 型に対しては二つのサブハプロタイプ (C-A と A-G) が存在し、JPT において C-A サブハプロタイプへの選択圧が存在したものの A-G サブハプロタイプへの選択圧が弱まった又は消失したこと、およびこの選択圧の変化がリスクアレルである T 型の JPT における頻度上昇を許容することになった可能性を示した。世界の様々な集団についても解析を行ったところ、同様の正の自然選択が検出される場合もあるものの、その自然選択の様式は集団によって異なることが示された。

(2) 日本人集団の二重構造モデルに基づいてコンピュータシミュレーションを実施した結果、JPT においてリスクアレルである T 型が高頻度に存在するためには渡来系集団との交雑前に日本に住んでいた縄文人集団において T 型アレルが高頻度に存在していたことが示唆された。これらのことから、JPT の T 型ハプロタイプは主に縄文人の T 型ハプロタイプに由来するという仮説を提唱するに至った。

(3) 縄文人の古代 DNA の対立遺伝子を含めたネットワーク解析から、JPT で観察される T 型ハプロタイプに似た T 型ハプロタイプが縄文人にも存在したことが示された。なお、解析したゲノムの数は 4 と少ないものの C 型ハプロタイプは縄文人からは検出できなかった。縄文人の T 型ハプロタイプは、JPT の T 型ハプロタイプに似通っていることから、JPT の T 型ハプロタイプは主に縄文人の T 型ハプロタイプに由来するとする仮説と一致するものとなった。

これらの結果は、JPT においてびまん型胃癌 (DGC: diffuse type gastric cancer) のリスク SNP が高頻度に存在することに至った進化学的な背景を解明するものであり、その過程において、日本人集団の集団動態を検証し、また異なる集団および異なる時期において自然淘汰圧が変化することを示し、日本人集団及びヒト集団の進化に対して新たな知見を与えるものとなった。以上の理由により、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。