琉球大学学術リポジトリ

# ヒト顔面形態の個体差および集団差に関与する遺伝子の同定



| メタデータ | 言語: Japanese |
| --- | --- |
| | 出版者: 木村亮介 |
| | 公開日: 2010-09-28 |
| | キーワード (Ja): 分子, 遺伝, ゲノム, 人類学, 形態 |
| | キーワード (En): |
| | 作成者: 木村, 亮介, Kimura, Ryosuke |
| | メールアドレス: |
| | 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12000/18113 |

様式 C-19

# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年　5 月　31 日現在

研究種目：　若手研究（Ｂ）
研究期間：　2008～2009
課題番号：　20770196
研究課題名（和文）　ヒト顔面形態の個体差および集団差に関与する遺伝子の同定

研究課題名（英文）　Identification of genes associated with differences in facial morphology among individuals and between populations

研究代表者
木村　亮介（KIMURA Ryosuke）
琉球大学・亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構・特命准教授
研究者番号：00453712

研究成果の概要（和文）：
ヒトの顔の個体差および集団差に関わる遺伝子多型に関しては、数多く存在すると予想されるにもかかわらず、未だにほとんど知られていない。本研究では、ヒト顔面形態の個体差および集団差に関連する遺伝子多型を明らかにするため、①頭顔部を中心とした形態計測を行った上で、②形態形成に関与すると知られている遺伝子群の中から集団遺伝学的に候補遺伝子を絞り込み、③遺伝子型と表現型の関連解析を行った。その結果、*EDAR*などの遺伝子において、歯形態を含む顔面形態と遺伝子型との関連が検出された。

研究成果の概要（英文）：
It is supposed that a number of genetic polymorphisms are associated with the variation in human facial morphology. However, they are still unidentified. In this project, to reveal such genes, 1) anthropometric measurements mainly in craniofacial morphology were performed, 2) based on population genetics analyses, candidate genes were selected from the genes known to be involved in morphogenesis, and then 3) association studies between phenotypes and genotypes were carried out. In several genes such as *EDAR*, associations with craniofacial morphology including tooth shape were identified.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合　計 |
|---|---|---|---|
| 2008 年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2009 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総　計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：　生物学
科研費の分科・細目：　人類学・自然人類学
キーワード：　分子・遺伝

１．研究開始当初の背景
ヒトの顔には個体間の多様性が存在するが、一卵性双生児をみれば明らかなように、ほとんどが遺伝要因で決まると考えられる。

しかし、顔の個体差に関わる遺伝子多型に関しては、数多く存在すると予想されるにもかかわらず、未だにほとんど知られていない。また、人類集団間にも、顔面形態の平坦性などにおいて大きな違いが存在している。このような集団間の相違は、遺伝的適応の産物として考えられている。例えば、ヨーロッパ人の高い鼻やアジア人の蒙古襞は寒冷適応であるとされてきた。

分子生物学の目覚しい進歩により、脊椎動物頭部の発生や形態形成に関わる分子機構が次第に明らかにされつつあり、Homeobox (*HOX*)、Paired box (*PAX*)、Sonic hedgehog (*SHH*)、Glioma-associated oncogene homolog (*GLI*)、Fibroblast growth factor (*FGF*)、Collagen (*COL*)、Bone morphogenetic protein (*BMP*)など多くの遺伝子群の関与が既に知られている。また、頭蓋顔面異形成を伴う単一遺伝子疾患の研究においても、多くの遺伝子群が疾患の原因遺伝子として同定されている。このような遺伝子群に存在する遺伝子多型は、ヒト顔面形態の多様性を生み出す要因の候補として考えられる。

研究代表者らはこれまでの研究において、地域特異的に正の自然選択が働いた痕跡（集団間で遺伝的に大きな分化を示し、特定の集団で小さなハプロタイプ多様性を示す領域）のある遺伝子を、アフリカ人、アジア人、ヨーロッパ人の大規模SNPデータ(HapMap)を用いてゲノムワイドに探索した。さらに、このような集団遺伝学的手法を足がかりに、ヒト毛髪形態と遺伝子多型との関連解析を行ったところ、*EDAR*の非同義多型がアジア特異的な太い毛髪に関連することを見出している。前述のとおり、顔面形態はヒト集団間で大きな違いがみられる形質であり、その要因となる遺伝子も集団間で分化しているはずである。したがって、数多くの頭部形態形成に関与する遺伝子群の中から実際に解析する候補遺伝子を効率よく絞り込むためには、集団間における遺伝子分化の情報が大いに役立つと考えられる。

## ２．研究の目的

本研究の目標は、ヒトの顔面形態の個体差および集団差に関連する遺伝子多型を明らかにすることにある。その研究過程において、目的を次のように設定した：(1)頭顔部を中心とした形態計測データから、各計測項目間の相関関係や各個体のタイプ分類などについても検討する。(2)頭部形態形成に関与する遺伝子群の中から、集団遺伝学的に自然選択を受けた遺伝子を絞り込む。(3)候補遺伝子における遺伝子型と表現型の関連を関連解析により検出する。

## ３．研究の方法

（1）昭和大学歯学部の協力により、頭部 X 線規格写真および歯列模型、DNA 試料を収集した。頭部X線規格写真と歯列模型を用いて、形態の解析を行った。顔面形態に関しては、各特徴点間の距離や線間の角度などを計測した。歯の形態解析においては、シャベル型やダブルシャベル型などのノンパラメトリックな形質と近遠心径および頬舌径を計測した。さらに、三次元デジタルスキャナを導入した顔面形状の撮影とその解析手法の開発を行った（図1)。

（2）文献やデータベース(Gene、OMIM)から頭部の発生や形態形成に関わる遺伝子および頭蓋顔面異形成の原因遺伝子を200遺伝子程度選出し、大規模SNPデータベースを用いて、それらの遺伝子の人類集団間における分化を FST などの指標を用いて調べた。また、ハプロタイプ多様性の指標を用いて、強い正の自然選択が働いたと示唆される候補遺伝子を同定した。

（3）候補遺伝子について、いくつかのマーカーとなる多型を設定してタイピングし、歯を含む頭部形態に関して関連解析を行った。

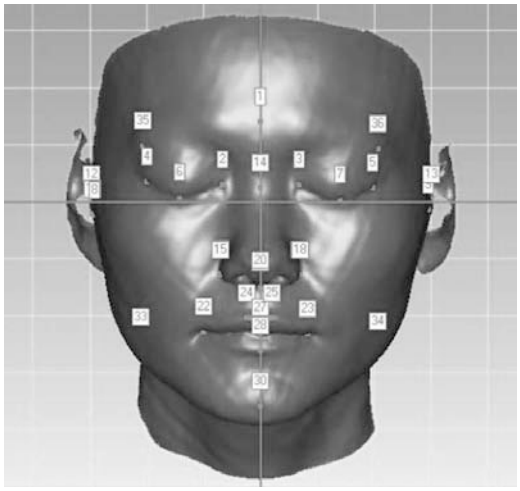

図１　ヒト顔面の三次元計測

## ４．研究成果

（1）頭顔部の二次元および三次元形態の解析方法を検討し、顔面平坦度などに関する新しい指標を設定した。歯形態に関しては、近遠心径および頬舌径のデータについて主成分分析を行った結果、4 つの主成分(PC)がそれぞれ、①歯全体の大きさ(PC1)、②頬舌径 vs 近遠心径(PC2)、③前歯 vs 後歯(PC3)、④大臼歯 vs 小臼歯(PC4)を表すことが示された。

さらに、PC1 および PC2 とシャベル型切歯との相関、PC3 とダブルシャベル型切歯との相関が観察された。

(2) ヨーロッパ系集団とアフリカ系集団の間で、頭蓋顔面異形成に関与する遺伝子群がゲノム中の他の遺伝子と比べ、より分化の程度が高いことなどが示された。したがって、これらの遺伝子の中に集団間の形質の違いを担う遺伝子も含まれていると推測される。また、頭蓋顔面異形成の遺伝子領域におけるハプロタイプ多様性の減少を観察した結果、*EDAR*、*BMP2K*、*GLI2*、*COL11A1* などの遺伝子に特定の集団で正の選択が働いていた可能性が示唆された。

(3) 遺伝子関連解析の結果、現時点で未報の成果も含め、幾つかの遺伝子において顔面

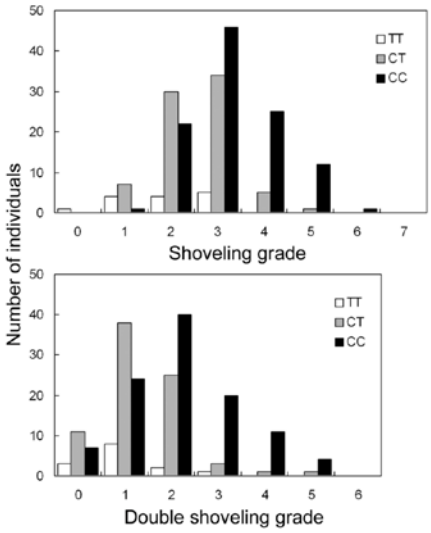


図 2　シャベル・ダブルシャベル型切歯と EDAR 遺伝子型の関連

形態および歯形態と有意に関連する多型が観察された。既報の研究成果に関して特筆すべきものは、アジア人特有の毛髪の太さに関連すると報告されている *EDAR* 遺伝子の非同義多型が、シャベル型・ダブルシャベル型切歯や歯の大きさと強く関連していることを見出したことである (図 2)。シャベル型切歯は、古人骨形態研究において、北東アジア人およびアメリカ先住民のマーカーとして用いられてきた形質であった。これまで、アジア人の太い毛髪やシャベル型切歯は、それぞれ独立に東アジアにおいて何らかの自然選択を受けて広まったと考えられることもあったが、これらの遺伝要因が同一であったことから、少なくとも一方の形質は副産物であった可能性が考えられる。また、これらの研究成果は、遺物から抽出した DNA 配列を基に形態的特徴を類推する目的で参照されることもあり、人類学・法医学研究において世界的に大きなインパクトを与えたと言える。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 12 件）


① The HUGO Pan-Asian SNP Consortium.（メンバー全 92 名、アルファベット順に記載）Mapping Human Genetic Diversity in Asia. **Science** 326:1541-1545. 2009. 査読有

② Kimura R, Yamaguchi T, Takeda M, Kondo O, Toma T, Haneji K, Hanihara T, Matsukusa H, Kawamura S, Maki K, Osawa M, Ishida H, Oota H. A common variation in *EDAR* is a genetic determinant of shovel-shaped incisors. **American Journal of Human Genetics** 85: 528-535. 2009. 査読有

③ Fujimoto A, Nishida N, Kimura R, Miyagawa T, Yuliwulandari R, Batubara L, Mustofa MS, Samakkarn U, Settheetham-Ishida W, Ishida T, Morishita Y, Tsunoda T, Tokunaga K, Ohashi J. FGFR2 is associated with hair thickness in Asian populations. **Journal of Human Genetic**s 54: 461-465. 2009. 査読有

④ Kimura R, Ohashi J, Matsumura Y, Nakazawa M, Inaoka T, Ohtsuka R, Osawa M, Tokunaga K. Gene Flow and Natural Selection in Oceanic Human Populations, Inferred from Genome-wide SNP Typing. **Molecular Biology and Evolution** 25: 1750-1761. 2008. 査読有

⑤ Fujimoto A, Ohashi J, Nishida N, Miyagawa T, Morishita Y, Tsunoda T, Kimura R, Tokunaga K. A replication study confirmed the EDAR gene to be a major contributor to population differentiation regarding head hair thickness in Asia. **Human Genetics** 124: 179-185. 2008. 査読有


〔学会発表〕（計 13 件）


① Kimura R, Yamaguchi T, Maki K, Takeda M, Kondo O, Hanihara T, Osawa M, Ishida H, Kawamura S, Oota H. A nonsynonymous SNP in EDAR is associated with tooth shoveling. Poster, The American

Society of Human Genetics 59th Annual Meeting. Oct 21, 2009, Hawaii.

② 木村亮介，山口徹太郎，槇宏太郎，武田摩耶子，近藤修，埴原恒彦，大澤資樹，石田肇，河村正二，太田博樹．歯形態の遺伝学：シャベル型切歯と EDAR．口演、第 63 回日本人類学会大会．2009 年 10 月 3 日，東京

③ 木村亮介，山口徹太郎，槇宏太郎，武田摩耶子，近藤修，埴原恒彦，大澤資樹，石田肇，河村正二，太田博樹．シャベル型切歯と *EDAR* 多型との関連．口演，日本人類遺伝学会第 54 回大会，2009 年 9 月 24 日，東京

④ 木村亮介　ヒト形態形質に関連する遺伝子の同定とその戦略．ワークショップ「量的形質研究の展望」，日本遺伝学会第 81 回大会，2009 年 9 月 17 日，松本

⑤ 木村亮介．形態形質を担う遺伝子の探索．ワークショップ「ヒト集団の形態変異とゲノム多様性：日本列島（北海道～沖縄）にフォーカスして」，第 11 回日本進化学会大会，2009 年 9 月 3 日，札幌

⑥ Kimura R, Osawa M. Genetic differentiation of genes involved in craniofacial anomalies between human populations. Poster, The American Society of Human Genetics 58th Annual Meeting. Nov 13, 2008, Philadelphia.

〔図書〕（計 1 件）

① Kimura R, Ohashi J. Identifying Regions of the Human Genome that Exhibit Evidence for Positive Selection. **Handbook of Human Molecular Evolution**, Cooper DN, Kehrer-Sawatzki eds. Wiley. 2008. （分担執筆）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

① ホームページ：
http://w3.u-ryukyu.ac.jp/anthropology/index.html

② 朝日新聞朝刊 2010 年 1 月 12 日科学面に研究成果が掲載：シャベル型切歯の遺伝子「緑の黒髪」と同じ変異

③ 月刊ジュニアアエラ（朝日新聞出版）2010 年 3 月号に研究成果が掲載：「シャベル型切歯」と「太い黒髪」は同じ遺伝子の変異が原因

６．研究組織

(1)研究代表者

木村　亮介（KIMURA Ryosuke）
琉球大学・亜熱帯島嶼科学超域研究推進機構・特命准教授
研究者番号：00453712