

## トピックス

新しく発見されたビタミン B<sub>1</sub> 輸送体：  
 ネアンデルタール人から受け継いだ一塩基多型と生活習慣病  
**A novel thiamine transporter SLC35F3: association of its Neanderthal-derived  
 SNPs with lifestyle-related diseases.**

チアミン (thiamine: ビタミン B<sub>1</sub>) は糖質代謝に必須のビタミンであり、欠乏すると疲労や脚気症状を招くとともに、重度の欠乏は衝心性脚気による心不全や中枢神経系の異常によるウェルニッケ脳症などの重篤な症状を起こす。このチアミンの輸送体としては、ATP のエネルギーによる一次性能動輸送を行わない溶質輸送体 (solute carrier, SLC) である SLC19A2 (thiamine transporter 1, THTR-1)<sup>1)-4)</sup> と SLC19A3 (thiamine transporter 2, THTR-2)<sup>5)-6)</sup> が同定されており、小腸上皮細胞においては SLC19A3 が主に刷子縁膜での輸送を担い、SLC19A2 が側底膜での輸送を担うとされている<sup>7)-9)</sup>。機能損失型の SLC19A2 の変異は、糖尿病と難聴を伴う巨赤芽球性貧血が特徴である常染色体劣性遺伝疾患であるチアミン反応性貧血症候群 (thiamine-responsive megaloblastic anaemia, TRMA) の原因となることが知られている<sup>1)-3)</sup>。SLC19A3 遺伝子の機能不全である SLC19A3 欠損症では、成人に発症する場合はウェルニッケ脳症と類似の症状を起こすが、乳児期から小児期に発症する場合は主に大脳基底核や視床に病変が出現し、多くが小児期までに死亡する<sup>10)</sup>。この SLC19 ファミリーに属する SLC19A1 は葉酸輸送体として機能するが、チアミンの輸送活性は持たないことが報告されている<sup>11)</sup>。

また、このほかにもチアミンを含むカチオン性物質を輸送する有機カチオン輸送体 1 (organic cation transporter 1, OCT1; SLC22A1)<sup>12)</sup> や、結腸細胞膜でチアミン 2 リン酸をリン酸型のまま輸送する SLC44A4<sup>13)</sup> などもチアミン輸送能を持つことが報告されている。本稿では、2014 年にチアミン輸送活性を持つことが報告された SLC35 グループに属する輸送体 SLC35F3 について、その一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) と高血圧を中心とする生活習慣病との関わり、および東アジア人におけるその適応ハプロタイプについて紹介する。

SLC35 ファミリーは薬剤や代謝産物の輸送に関わる

輸送体 (drug/metabolite transporter, DMT) の一種であり、現時点で A ~ G の 7 個のサブファミリーに 31 のメンバーが分類されている (図 1)。A ~ D のサブファミリーには、小胞体あるいはゴルジ装置に糖鎖合成の原料となる糖ヌクレオチドを輸送する種々の糖ヌクレオチド輸送体<sup>14)-21)</sup>、硫酸化修飾に用いられる活性硫酸 (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate, PAPS) を輸送す

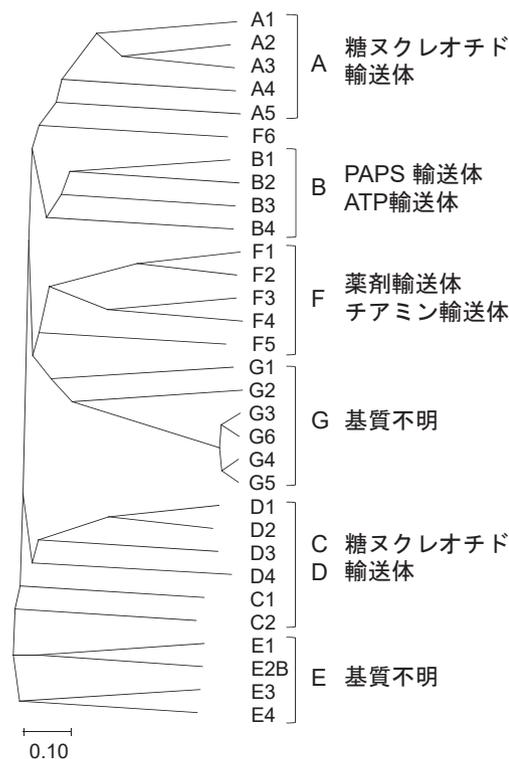


図 1 SLC35 ファミリーの系統樹

系統樹はそれぞれの RefSeq のアミノ酸配列をもとに、Clustal Omega を用いて近隣結合法 (Neighbor-joining method, NJ 法) により作成した。下線は進化距離。

る PAPS 輸送体<sup>22)23)</sup>、小胞体の ATP 輸送体<sup>24)25)</sup>などが属している<sup>26)</sup>。一方、E~G グループの輸送体の輸送基質についてはほとんど明らかにされておらず、その機能についての報告も少ない。F グループについては植物のプリン塩基輸送体の近縁であり、薬剤代謝輸送体に含まれることが示唆されている<sup>27)</sup>。F グループには6つの遺伝子が属しているが、その多くが組織特異的であるのに対し、SLC35F5 は広範に発現している<sup>28)</sup>。F グループメンバーの大部分についてその機能は不明であるが、SLC35F2<sup>29)~32)</sup>や SLC35F5<sup>33)34)</sup> はがん細胞の増殖や抗悪性腫瘍薬の感受性に関係していることが報告されている。SLC35F3 についても輸送基質が不明のままであったが、2014年にこの遺伝子産物がチアミン輸送活性を持つとともに、その SNP が高血圧リスクと関連していることが報告された<sup>35)</sup>。

Zhang らは<sup>35)</sup>、米国サンディエゴにおける5万人以上のプライマリケア患者集団を対象とし、極端な表現型を持つ集団を比較する phenotypic extremes 法を用いてサンプリングを行った。すなわち、拡張期血圧が低値および高値それぞれ5パーセントの男女被験者から取得したゲノム DNA プールについて、SNP アレイによるジェノタイプピングを行うことにより、高血圧の新たなリスク因子として、SLC35F3 遺伝子の SNP との関連性を明らかにした。

見いだされた rs17514104 は SLC35F2 のイントロン2の SNP であり、低血圧群で C アレルを持つ被験者が多いのに対し、高血圧群で有意に T アレルのホモ遺伝子型 (T/T) の割合が増加していた ( $p=0.029$ )。血圧を連続的形質として評価した場合、T/T ホモ遺伝子型では、収縮期血圧 (systolic blood pressure, SBP) と拡張期血圧 (diastolic blood pressure, DBP) がともに平行して上昇していた (それぞれ  $p=0.016$  と  $p=0.030$ )。さらに、北米または西ヨーロッパの27,000人以上の成人集団をサンプルとした高血圧症などの疾患解明を目指す国際コンソーシアムである International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies (ICBP-GWAS) プログラムによる拡張データから、rs17514104 の17,474 bp 下流に位置する rs16842784 (C>A) もまた血圧と関連することが見いだされ、その関連性は上述のサンディエゴの被験者集団でも確認された。

この SLC35F3 遺伝子座は染色体1q42のおよそ420 kbp の領域にあり、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* のチアミン輸送体候補遺伝子 Thi74 遺伝子と高い相同性を示している。実際、大腸菌 *Escherichia coli* に発現させた SLC35F3 遺伝子産物がチアミン輸送活性を示すとともに、rs17514104 の高血圧リスク型 T アレルのホモ

遺伝子型 (T/T) では赤血球のチアミン含量が低下していた (C/C 遺伝子型:  $114.5 \pm 0.63 \mu\text{g/L}$ , T/T 遺伝子型:  $101.2 \pm 0.69 \mu\text{g/L}$ ,  $p=0.030$ )。ただし、このチアミンレベルは正常範囲内であり、既知のチアミン輸送体 (SLC19A2 および SLC19A3) の変異でみられるような巨赤芽球性貧血と関連する形質 (ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、フェリチン値、トランスフェリン飽和度) との関連性はみられていない。

チアミンの欠乏により、心臓血管系 (湿性脚気) と神経系 (乾性脚気) の両方で症状が生じることが知られている。チアミン欠乏と血圧との関連性に関しては、高血糖による内皮依存性血管拡張反応の低下がチアミン投与により改善されることが報告されており<sup>36)</sup>、また CD36 (脂肪酸トランスロカーゼ) 欠損性の高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat, SHR) ではチアミンの補給により血圧とグルコース代謝異常の両方を改善できることが報告されている<sup>37)</sup>。ここで、双子ペアおよび兄弟姉妹の被験者において rs17514104 の高血圧リスク型 T アレルが、全身血管抵抗係数 (systemic vascular resistance index, SVRI) の減少と一回拍出量係数 (stroke volume index, SVI) の上昇、寒冷ストレスによる DBP の変化やストレス応答による DBP 上昇など、チアミン欠乏と関連する遺伝性の心血管形質が予測されたことは、SLC35F3 によるチアミン輸送が高血圧と関連していることの裏付けとなっている。

この論文で報告された高血圧と関連する2つの SNP (rs16842784 と rs17514104) はともに SLC35F3 遺伝子座のイントロン2にあり、またこの遺伝子にアレル特異的な発現不均衡 (allelic expression imbalance, AEI) を起こす SNP (rs10910399 と rs12029247) もまたイントロン2内に含まれている。この AEI のピークと高血圧リスクとなるピークは同時に生じており、これらの SNP により SLC35F3 の発現量がシス制御を受けていることを示している。その遺伝的な原因はおそらく選択的スプライシングによるものであり、SLC35F3 の RefSeq (NM\_173508) と発現配列タグ (expressed sequence tag, EST) のアラインメント解析から、エクソン1~3でエクソンの保持/排除が起こることによりスプライシングバリエーションが生じることが推定されている。

図2にこの SLC35F3 に生じたイベントの流れと高血圧発症リスクとの関わりについてまとめた。この SLC35F3 遺伝子のエクソン2についてはその後、そのミスセンスバリエーション (rs34032258) が中国の漢民族 (Han Chinese) 集団において高血圧リスクと関係していることが2016年に報告された<sup>38)</sup>。また、他にもこの SLC35F3 について、糖尿病<sup>39)</sup>やメタボリックシンドローム

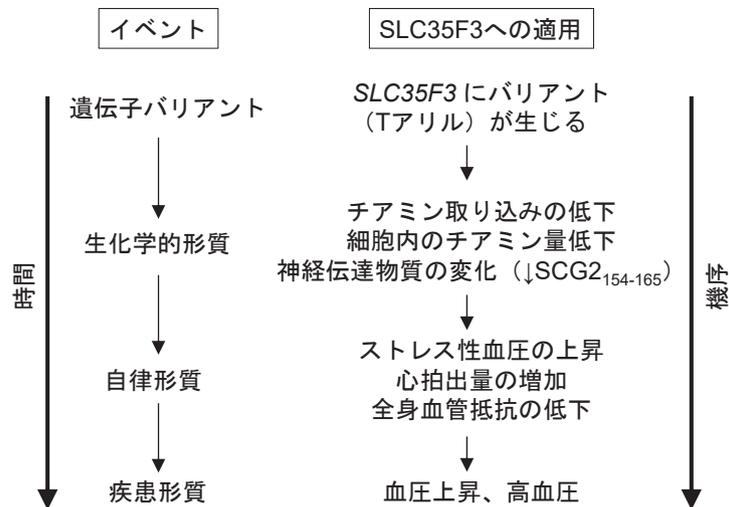


図2 SLC35F3 に生じたイベントの流れと高血圧発症リスクとの関わり。  
文献<sup>35)</sup>より作成。SCG2：セクレトグラニン II (Secretogranin II)。

ドローーム<sup>40)</sup>などの生活習慣病と関連する SNP が見いだされている。

一方、ヨーロッパに祖先を持つ成人 28,000 人を対象に、ネアンデルタール人と共通する変異について電子カルテ由来の 1000 以上の表現型に対する寄与度を分析した 2016 年の Simonti らの論文<sup>41)</sup>では、ネアンデルタール人から受け継いだ SLC35F3 遺伝子のイントロン 2 の SNP (rs12049593) が現代人のタンパク質・カロリー栄養不良と関連していることが報告されている。ヨーロッパ人におけるこの SNP の頻度は 5.0% であり、この SNP と高い連鎖不平衡 ( $r^2 > 0.8$ ,  $D' = 1$ ) を示すバリエーションが、消化管、脳、その他の組織におけるヒストンのエンハンサーマークを持つ領域にみられている。これらの器官でチアミンの利用能が低下すると、栄養不良やそれによる症状を悪化させる可能性があるため、炭水化物摂取量の増加とともに穀物精製によりチアミン利用率が低下した現代人の食生活においては、このアレルが疾患リスク増加因子になったものと推察している。

この SLC35F3 に関しては、疾患リスク型アレルのみならず適応アレルの存在も報告されている。既知のチアミン輸送体である SLC19A2 遺伝子を含む領域は、東アジア人の集団で正の選択を受けていることが知られているが<sup>42)</sup>、この SLC35F3 の遺伝子領域に関して同様に、東アジア人で正の選択を受けていることが報告されている<sup>43)44)</sup>。さらに、SLC35F3 と 92% の相関性を持つパラログである SLC35F4 を含む領域もまた、東アジア人で適応的に選択されている<sup>45)</sup>。

世界各地 223 集団における 3,823 人の全ゲノムデータ

とネアンデルタール人を含む古代人のゲノムデータを解析し、SLC19A2 と SLC35F3 および SLC35F4 の適応ハプロタイプを特定した 2022 年の Ma らによる論文<sup>46)</sup>では、SLC35F4 の適応ハプロタイプはネアンデルタール人由来であり、SLC35F3 の適応ハプロタイプもまた古代人のものである可能性が高いことを報告している。これらのチアミン輸送にかかわる遺伝子がともに東アジア人で正の選択を受けてきたメカニズムは不明であるが、その高度に分化している SNP の領域には転写抑制因子 CTCF 結合部位や、エンハンサー、プロモーターなどの調節エレメントが含まれていることから、この適応的アレルが遺伝子発現に影響している可能性が示唆される。一方、上記の Simonti らの論文<sup>41)</sup>で報告された SLC35F3 の栄養不良リスク型 SNP である rs12049593 は、高度に分化しているゲノム領域より 130 kbp 上流にあり、東アジア人では正の選択を受けていない。

Ma らの報告<sup>46)</sup>によれば、SLC19A2 と SLC35F3、SLC35F4 のいずれの遺伝子でもこれらの適応ハプロタイプは 1 万年前には既に東アジアで現在の集団と同程度の頻度に達しており、その後も高く維持されてきている。東アジアで稲作が広く行われるようになったのはおよそ 1 万年前であることから、この正選択は農耕の発展とそれによる食生活の変化によるものではないものと考えられ、病原菌耐性などの因子が原動力となった可能性が推察されている。ここで、古代アメリカ人のゲノムではこの SLC35F4 の適応ハプロタイプは認められなかったことから、東アジア人と最初のアメリカ人は少なくとも 3 万年以上前に分かれたものと

考えられる。チアミンは炎症抑制作用など病原体に対する防御反応にも重要な役割を果たしていることから<sup>47)48)</sup>、現生人類の祖先がユーラシア大陸から東アジアに進んだときに病原体や気候の違いなどの問題に遭遇し、その環境に適応するためにこれらの遺伝子に正の選択が働いた可能性が考えられている。

上述のように、SLC35Fファミリーの多くの機能はまだ解明されておらず、その生体における役割についても不明点が多い。今回紹介した研究により明らかにされたチアミン輸送体を含め、今後の研究の進展を期待したい。

**Key words** :SLC35F3, thiamine transporter, SNP, hypertension, Neanderthal

Department of Health and Nutrition, Faculty of Human Life Studies, University of Niigata Prefecture

Shin Kamiyama, Keiya Iwaasa, Yuki Saito-Matsuzawa, Hideyuki Sone

新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科

神山 伸, 岩浅 啓矢, 松澤 由季, 曾根 英行

利益相反申告：申告すべきものなし

(2023.7.4 受付)

## 文 献

- 1) Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, Szargel R, McDonald L, Shalata A, Nosaka K, Gregory S, Cohen N (1999) Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* **22**, 300–304
- 2) Fleming JC, Tartaglini E, Steinkamp MP, Schorderet DF, Cohen N, Neufeld EJ (1999) The gene mutated in thiamine-responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA) encodes a functional thiamine transporter. *Nat Genet* **22**, 305–308
- 3) Diaz GA, Banikazemi M, Oishi K, Desnick RJ, Gelb BD (1999) Mutations in a new gene encoding a thiamine transporter cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome. *Nat Genet* **22**, 309–312
- 4) Dutta B, Huang W, Molero M, Kekuda R, Leibach FH, Devoe LD, Ganapathy V, Prasad PD (1999) Cloning of the human thiamine transporter, a member of the folate transporter family. *J Biol Chem* **274**, 31925–31929
- 5) Eudy JD, Spiegelstein O, Barber RC, Wlodarczyk BJ, Talbot J, Finnell RH (2000) Identification and characterization of the human and mouse SLC19A3 gene: a novel member of the reduced folate family of micronutrient transporter genes. *Mol Genet Metab* **71**, 581–590
- 6) Rajgopal A, Edmondson A, Goldman ID, Zhao R (2001) SLC19A3 encodes a second thiamine transporter ThTr2. *Biochim Biophys Acta* **1537**, 175–178
- 7) Boulware MJ, Subramanian VS, Said HM, Marchant JS (2003) Polarized expression of members of the solute carrier SLC19A gene family of water-soluble multivitamin transporters: implications for physiological function. *Biochem J* **376**, 43–48
- 8) Subramanian VS, Marchant JS, Said HM (2006) Targeting and trafficking of the human thiamine transporter-2 in epithelial cells. *J Biol Chem* **281**, 5233–5245
- 9) 湯浅博昭 (2015) 水溶性ビタミン類の腸管吸収に関わるトランスporter群. *ファルマシア* **51**, 201–205
- 10) Debs R, Depienne C, Rastetter A, Bellanger A, Degos B, Galanaud D, Keren B, Lyon-Caen O, Brice A, Sedel F (2010) Biotin-responsive basal ganglia disease in ethnic Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol* **67**, 126–130
- 11) Zhao R, Goldman ID (2013) Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors. *Mol Aspects Med* **34**, 373–385
- 12) Chen L, Shu Y, Liang X, Chen EC, Yee SW, Zur AA, Li S, Xu L, Keshari KR, Lin MJ, Chien HC, Zhang Y, Morrissey KM, Liu J, Ostrem J, Younger NS, Kurhanewicz J, Shokat KM, Ashrafi K, Giacomini KM (2014) OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 9983–9988
- 13) Nabokina SM, Inoue K, Subramanian VS, Valle JE, Yuasa H, Said HM (2014) Molecular identification and functional characterization of the human colonic thiamine pyrophosphate transporter. *J Biol Chem* **289**, 4405–4416
- 14) Miura N, Ishida N, Hoshino M, Yamauchi M, Hara T, Ayusawa D, Kawakita M (1996) Human UDP-galactose translocator: molecular cloning of a complementary DNA that complements the genetic defect of a mutant cell line deficient in UDP-galactose translocator. *J Biochem* **120**, 236–241
- 15) Eckhardt M, Mühlhoff M, Bethe A, Gerardy-Schahn R (1996) Expression cloning of the Golgi CMP-sialic acid transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 7572–7576
- 16) Guillen E, Abeijon C, Hirschberg CB (1998) Mammalian Golgi apparatus UDP-N-acetylglucosamine transporter: molecular cloning by phenotypic correction of a yeast mutant. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 7888–7892
- 17) Ishida N, Yoshioka S, Chiba Y, Takeuchi M, Kawakita M (1999) Molecular cloning and functional expression of the human Golgi UDP-N-acetylglucosamine transporter. *J Biochem* **126**, 68–77
- 18) Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, Hartmann E, von Figura K, Körner C (2001) Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet* **28**, 73–76

- 19) Muraoka M, Kawakita M, Ishida N (2001) Molecular characterization of human UDP-glucuronic acid/UDP-N-acetylgalactosamine transporter, a novel nucleotide sugar transporter with dual substrate specificity. *FEBS Lett* **495**, 87–93
- 20) Suda T, Kamiyama S, Suzuki M, Kikuchi N, Nakayama K, Narimatsu H, Jigami Y, Aoki T, Nishihara S (2004) Molecular cloning and characterization of a human multisubstrate specific nucleotide-sugar transporter homologous to Drosophila fringe connection. *J Biol Chem* **279**, 26469–26474
- 21) Ashikov A, Routier F, Fuhlrott J, Helmus Y, Wild M, Gerardy-Schahn R, Bakker H (2005) The human solute carrier gene SLC35B4 encodes a bifunctional nucleotide sugar transporter with specificity for UDP-xylose and UDP-N-acetylglucosamine. *J Biol Chem* **280**, 27230–27235
- 22) Kamiyama S, Suda T, Ueda R, Suzuki M, Okubo R, Kikuchi N, Chiba Y, Goto S, Toyoda H, Saigo K, Watanabe M, Narimatsu H, Jigami Y, Nishihara S (2003) Molecular cloning and identification of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter. *J Biol Chem* **278**, 25958–25963
- 23) Kamiyama S, Sasaki N, Goda E, Ui-Tei K, Saigo K, Narimatsu H, Jigami Y, Kannagi R, Irimura T, Nishihara S (2006) Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2. *J Biol Chem* **281**, 10945–10953
- 24) Klein MC, Zimmermann K, Schorr S, Landini M, Klemens PAW, Altensell J, Jung M, Krause E, Nguyen D, Helms V, Rettig J, Fecher-Trost C, Cavalié A, Hoth M, Bogeski I, Neuhaus HE, Zimmermann R, Lang S, Haferkamp I (2018) AXER is an ATP/ADP exchanger in the membrane of the endoplasmic reticulum. *Nat Commun* **9**, 3489
- 25) Schwarzbaum PJ, Schachter J, Bredeston LM (2022) The broad range di- and tri-nucleotide exchanger SLC35B1 displays asymmetrical affinities for ATP transport across the ER membrane. *J Biol Chem* **298**, 101537
- 26) 神山伸, 西原祥子 (2008) 糖スクレオチド輸送体・PAPS輸送体による糖鎖合成の制御. 蛋白質核酸酵素 **53**, 1486–1494
- 27) Gillissen B, Burkle L, Andre B, Kuhn C, Rentsch D, Brandl B, Frommer WB (2000) A new family of high-affinity transporters for adenine, cytosine, and purine derivatives in Arabidopsis. *Plant Cell* **12**, 291–300
- 28) Nishimura M, Suzuki S, Satoh T, Naito S (2009) Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier 35 transporters. *Drug Metab Pharmacokinet* **24**, 91–99
- 29) Winter GE, Radic B, Mayor-Ruiz C, Blomen VA, Trefzer C, Kandasamy RK, Huber KV, Gridling M, Chen D, Klampfl T, Kralovics R, Kubicek S, Fernandez-Capetillo O, Brummelkamp TR, Superti-Furga G (2014) The solute carrier SLC35F2 enables YM155-mediated DNA damage toxicity. *Nat Chem Biol* **10**, 768–773
- 30) Zhang S, Li Q, Yuan H, Ren L, Liang X, Li S, Lv S, Jiang H (2022) Solute Carrier Family 35 Member F2 Regulates Cisplatin Resistance and Promotes Malignant Progression of Pancreatic Cancer by Regulating RNA Binding Motif Protein 14. *J Oncol* **2022**, 5091154
- 31) Kotollosi R, Hölzer M, Gajda M, Grimm MO, Steinbach D (2021) SLC35F2, a Transporter Sporadically Mutated in the Untranslated Region, Promotes Growth, Migration, and Invasion of Bladder Cancer Cells. *Cells* **10**, 80
- 32) 神山伸, 土沼侑佳, 塩沢浩太, 萩原真, 曾根英行 (2016) SLC35F2 の発現状態及び B 群ビタミンが肺腺がん細胞のゲフィチニブ感受性に及ぼす影響. *Trace Nutrients Res* **33**, 80–86
- 33) Matsuyama R, Togo S, Shimizu D, Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, Kunisaki C, Suzuki H, Hayasizaki Y, Shimada H (2006) Predicting 5-fluorouracil chemosensitivity of liver metastases from colorectal cancer using primary tumor specimens: three-gene expression model predicts clinical response. *Int J Cancer* **119**, 406–413
- 34) 神山伸, 曾根英行, 石黒真理子, 榎本秀一 (2013) 大腸癌細胞における SLC35F5 輸送体の発現と 5-fluorouracil 感受性について. 人間生活学会誌 **4**, 137–145
- 35) Zhang K, Huentelman MJ, Rao F, Sun EI, Corneveaux JJ, Schork AJ, Wei Z, Waalen J, Miramontes-Gonzalez JP, Hightower CM, Maihofer AX, Mahata M, Pastinen T, Ehret GB, International CFBPG-WAS, Schork NJ, Eskin E, Nievergelt CM, Saier MH, O'Connor DT (2014) Genetic implication of a novel thiamine transporter in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* **63**, 1542–1555
- 36) Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, Weiswasser JM, Nylen E, Kellicot D, Sidawy AN (2006) Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg* **20**, 653–658
- 37) Tanaka T, Sohmiya K, Kono T, Terasaki F, Horie R, Ohkaru Y, Muramatsu M, Takai S, Miyazaki M, Kitaura Y (2007) Thiamine attenuates the hypertension and metabolic abnormalities in CD36-defective SHR: uncoupling of glucose oxidation from cellular entry accompanied with enhanced protein O-GlcNAcylation in CD36 deficiency. *Mol Cell Biochem* **299**, 23–35
- 38) Zang XL, Han WQ, Yang FP, Ji KD, Wang JG, Gao PJ, He G, Wu SN (2016) Association of a SNP in SLC35F3 Gene with the Risk of Hypertension in a Chinese Han Population. *Front Genet* **7**, 108
- 39) Alba-Linares JJ, Pérez RF, Tejedor JR, Bastante-Rodríguez D, Ponce F, Carbonell NG, Zafra RG, Fernández AF, Fraga MF, Lurbe E (2023) Maternal obesity and gestational diabetes reprogram the methylome of offspring beyond birth by inducing epigenetic signatures in metabolic and developmental pathways. *Cardiovasc Diabetol* **22**, 44
- 40) Park H, Shin D (2023) Effects of Interaction between SLC35F3 and Carbohydrate Intake on the Incidence of Metabolic Syndrome in Korean Middle-Aged Adults. *Nutrients* **15**, 469
- 41) Simonti CN, Vernot B, Bastarache L, Bottinger E, Carrell DS, Chisholm RL, Crosslin DR, Hebring SJ, Jarvik GP, Kullo IJ, Li R, Pathak J, Ritchie MD, Roden DM, Verma SS, Tromp G, Prato JD, Bush WS, Akey JM, Denny JC, Capra JA (2016) The

- phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science* **351**, 737–741
- 42) Sabeti PC, Varilly P, Fry B, Lohmueller J, Hostetter E, Cotsapas C, Xie X, Byrne EH, McCarroll SA, Gaudet R, Schaffner SF, Lander ES, International HC, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, Belmont JW, Boudreau A, Hardenbol P, Leal SM, Pasternak S, Wheeler DA, Willis TD, Yu F, Yang H, Zeng C, Gao Y, Hu H, Hu W, Li C, Lin W, Liu S, Pan H, Tang X, Wang J, Wang W, Yu J, Zhang B, Zhang Q, Zhao H, Zhao H, Zhou J, Gabriel SB, Barry R, Blumenstiel B, Camargo A, Defelice M, Faggart M, Goyette M, Gupta S, Moore J, Nguyen H, Onofrio RC, Parkin M, Roy J, Stahl E, Winchester E, Ziaugra L, Altshuler D, Shen Y, Yao Z, Huang W, Chu X, He Y, Jin L, Liu Y, Shen Y, Sun W, Wang H, Wang Y, Wang Y, Xiong X, Xu L, Wayne MM, Tsui SK, Xue H, Wong JT, Galver LM, Fan JB, Gunderson K, Murray SS, Oliphant AR, Chee MS, Montpetit A, Chagnon F, Ferretti V, Leboeuf M, Olivier JF, Phillips MS, Roumy S, Sallée C, Verner A, Hudson TJ, Kwok PY, Cai D, Koboldt DC, Miller RD, Pawlikowska L, Taillon-Miller P, Xiao M, Tsui LC, Mak W, Song YQ, Tam PK, Nakamura Y, Kawaguchi T, Kitamoto T, Morizono T, Nagashima A, Ohnishi Y, Sekine A, Tanaka T, Tsunoda T, Deloukas P, Bird CP, Delgado M, Dermitzakis ET, Gwilliam R, Hunt S, Morrison J, Powell D, Stranger BE, Whittaker P, Bentley DR, Daly MJ, de Bakker PI, Barrett J, Chretien YR, Maller J, McCarroll S, Patterson N, Pe'er I, Price A, Purcell S, Richter DJ, Sabeti P, Saxena R, Schaffner SF, Sham PC, Varilly P, Altshuler D, Stein LD, Krishnan L, Smith AV, Tello-Ruiz MK, Thorisson GA, Chakravarti A, Chen PE, Cutler DJ, Kashuk CS, Lin S, Abecasis GR, Guan W, Li Y, Munro HM, Qin ZS, Thomas DJ, McVean G, Auton A, Bottolo L, Cardin N, Eyheramendy S, Freeman C, Marchini J, Myers S, Spencer C, Stephens M, Donnelly P, Cardon LR, Clarke G, Evans DM, Morris AP, Weir BS, Tsunoda T, Johnson TA, Mullikin JC, Sherry ST, Feolo M, Skol A, Zhang H, Zeng C, Zhao H, Matsuda I, Fukushima Y, Macer DR, Suda E, Rotimi CN, Adebamowo CA, Ajayi I, Aniagwu T, Marshall PA, Nkwodimma C, Royal CD, Leppert MF, Dixon M, Peiffer A, Qiu R, Kent A, Kato K, Niikawa N, Adewole IF, Knoppers BM, Foster MW, Clayton EW, Watkin J, Gibbs RA, Belmont JW, Muzny D, Nazareth L, Sodergren E, Weinstock GM, Wheeler DA, Yakub I, Gabriel SB, Onofrio RC, Richter DJ, Ziaugra L, Birren BW, Daly MJ, Altshuler D, Wilson RK, Fulton LL, Rogers J, Burton J, Carter NP, Clee CM, Griffiths M, Jones MC, McLay K, Plumb RW, Ross MT, Sims SK, Willey DL, Chen Z, Han H, Kang L, Godbout M, Wallenburg JC, L'Archevêque P, Bellemare G, Saeki K, Wang H, An D, Fu H, Li Q, Wang Z, Wang R, Holden AL, Brooks LD, McEwen JE, Guyer MS, Wang VO, Peterson JL, Shi M, Spiegel J, Sung LM, Zacharia LF, Collins FS, Kennedy K, Jamieson R, Stewart J (2007) Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature* **449**, 913–918
- 43) Cheng X, Xu C, DeGiorgio M (2017) Fast and robust detection of ancestral selective sweeps. *Mol Ecol* **26**, 6871–6891
- 44) Racimo F (2016) Testing for Ancient Selection Using Cross-population Allele Frequency Differentiation. *Genetics* **202**, 733–750
- 45) Gittelman RM, Schraiber JG, Vernot B, Mikacenic C, Wurfel MM, Akey JM (2016) Archaic Hominin Admixture Facilitated Adaptation to Out-of-Africa Environments. *Curr Biol* **26**, 3375–3382
- 46) Ma X, Xu S (2022) Archaic introgression contributed to the pre-agriculture adaptation of vitamin B1 metabolism in East Asia. *iScience* **25**, 105614
- 47) Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D (2014) Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* **53**, 821–835
- 48) Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF, Coura GME, Melo ISF, Brito AMS, Bertollo CM, Paulino TP, Rachid MA, Machado RR, Coelho MM (2017) Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacol Rep* **69**, 1036–1043