

生命情報医科学講座／病態遺伝生化学領域

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	安田 年博	平成 12 年 10 月 -
助手	植木 美鈴	昭和 58 年 4 月 -

2. 研究概要

DNaseなど核酸分解酵素に関する病態遺伝生化的研究

● 研究概要

DNase I および II における遺伝的多型性の発見に端を発し、これら酵素の cDNA 構造、遺伝子構造、染色体座位および遺伝的多型性の分子論的基盤などの分子遺伝学的側面をすべて解明した。また、比較分子生物学的解析から、DNase I はそれぞれの脊椎動物種において十分な酵素活性が発揮できるよう分子進化してきたことを明らかにした。現在、これら多型性の形成機構を明らかにするため、島根大学医学部竹下治男教授との共同研究によって人類遺伝学的な視点から多型分布解析を展開している。特に、自己免疫疾患罹患への DNase の関与について、様々な DNase に関して、in vivo 活性に影響する functional SNPs の解析を推進している。他方、血清中 DNase I 活性が一過性心筋虚血の鑑別診断マーカーになりうることを報告し、さらに DNase I 多型における特定の表現型と胃がん、大腸がん、すい臓がんおよび心筋梗塞の罹患との間に有意な関連性が認められ DNase I 多型はこれら疾患の危険因子として検証された。現在、金沢医科大学河合康幸准教授との共同研究によって、一過性心筋虚血の急性期診断マーカーまたは自己免疫疾患の活動度マーカーとして DNase I が活用できるよう臨床的・分子生物学的研究を継続している。

● キーワード

DNase, SNP, risk factor

● 業績年の進捗状況

1) 角化細胞の最終分化過程に関与する DNase I-like 2 (1L2) の活性低下が尋常性乾癬などに見られる不全角化病変を惹起することが示唆されている。そこで、DNase 1L2 の in vivo 活性の低下を引き起こす functional SNP は不全角化病変発症のリスクファクターになると想定された。全ての非同義置換型 SNP について、3 人種を含む多集団において顕著な遺伝的多様性は見られないものの、活性の完全消失または活性の顕著な減弱を惹起する functional SNPs12 座位を同定した。従って、in vivo 活性の消失を惹起するこれら SNP の minor allele は不全角化のリスクファクターになるものと考えられた。

2) 全身性エリテマトーデスなど自己免疫疾患との関連が報告されている DNase I について、in vivo 活性の低下を惹起する全ての非同義置換型 SNP の多集団における分布および酵素活性への影響を精査したところ、23 座位の SNP が loss-of-function の酵素を産生することが明らかとなった。従って、遺伝子頻度は極めて低いものの in vivo 活性の消失を惹起するこれら SNP の minor allele は自己免疫疾患のリスクファクターになるものと考えられた。

● 特色等

我々は、DNase I および II が遺伝的多型形質であることを世界に先駆けて報告し、その後これら酵素の cDNA 構造、遺伝子構造、染色体座位、遺伝的多型性の分子論的基盤、多型に係るデータベースの構築などの分子・人類遺伝学的側面をすべて解明した。このような我々の研究水準および独創性の高さは他の追従をゆるさないものであり、これは研究成果に対して学会賞が授与されたことから明らかである。最近では、自己免疫疾患罹患に関与することが示唆されている DNase family につ

いて、疾患発症に直接関連する血清中の酵素活性レベルを規定する遺伝的リスクファクターとして、活性変動を惹起する可能性のある functional SNP の遺伝解析を進めている。このような functional SNP と酵素活性レベルとの相関解析はこれまでにない方法論であり、独創的である。従って、これら研究成果は社会ニーズに対応するものであり、QOL の改善・向上に貢献するものと評価される。

なお、領域構成員は二名（教授および助手）であり、今後の研究活動を拡充・発展するためのマンパワーに乏しいことが危惧される。

● 本学の理念との関係

本研究は中期目標・計画「疾病克服に挑み、生活の質(QOL)と健康維持を含む福祉の向上に寄与する、ライフサイクルにわたる先端的・実践的医学研究を展開する」に合致し、その成果は中期目標・計画の達成に十分貢献するものと考えられる。

年齢・外見推定のための分子標識に関する研究

● 研究概要

由来する個体の年齢を様々な生体試料から推定するため、年齢依存的に出現・消失・変動する年齢依存性生体分子を分子指標とする年齢推定法の確立を目的として、看護学科生命基礎科学領域飯田礼子准教授との共同研究を推進している。これまで、ゲノミクス・プロテオミクスの手法を用い数多くの年齢依存性生体分子を検索・発見した。中でも Mpv17-like protein (M-LP)は活性酸素代謝酵素群の発現への関与を介して抗酸化作用を有す特異なものであり、今後の研究発展が期待される。さらに、M-LP 遺伝子の発現に関与する新規な転写抑制因子 Rhit を同定した。M-LP の年齢依存性は Rhit に起因することを明らかにしている。年齢依存的な発現を示す転写因子として Rhit は注目される。また、外見を推定し得る遺伝マーカーの開発を進めている。このような年齢推定および外見推定に利用できる分子標識の開発によって個人識別の高度化が期待できる。

● キーワード

医学, 社会医学一般, 法医学, 鑑識科学, 個人識別, 年齢推定, 外見推定

● 業績年の進捗状況

1) 年齢依存性転写抑制因子 regulator of heat-induced transcription (Rhit)の機能を解明するため、従前に作製した Rhit-/Rhit-マウスの表現型解析を継続した。その結果、①2 週齢、5 週齢及び 12 月齢由来腎における mRNA 発現を microarray 法によって wild-type マウスと網羅的に比較したところ、顕著な発現上昇、降下を示す遺伝子は見出されなかった；②12 月齢由来精巣における mRNA 発現について同様に解析したところ、顕著な遺伝子発現変動は認められなかった；③およそ 12 月齢までの成長・発達、妊性などについて、Rhit-/Rhit-マウスには wild-type マウスと異なる顕著な所見は認められなかった。昨年度に明らかにした血液生理学的及び病理組織学的解析結果を合わせ、Rhit-/Rhit-マウスには wild-type マウスと比較して明らかに異なる表現型は認められず、従って Rhit の機能は他の転写抑制因子によって補完されているものと考えられた。

2) 外見・身体所見一関連遺伝子の検索過程で、growth hormone receptor 遺伝子内 SNP(rs6180)は身長との相関は見られないものの、心重量や腎重量などと相関していることを明らかとした。

● 特色等

DNA 多型の導入によって個人識別検査は飛躍的に高精度化したが、法医学的試料から“該当者”を如何に絞り込めるかが今後の課題である。そこで、本研究では法医学的試料からの年齢推定および外見推定に利用できる年齢依存性発現遺伝子および外見を規定する遺伝子の同定・解析を進め、“該当者絞り込み指標”とすることを目的としている。本研究成果は個人識別の高度化をもたらすことが期待でき、社会的要請に応えるものである。また、年齢推定指標として年齢依存性発現分子を利用する方法論は独創的である。従前より、我々は体液中に存在する遺伝マーカーの検索を行い

体液中に数種類の新規な多型形質を見出した。特に、ヒト尿中の遺伝マーカーに関する知見の集積は新しい研究分野である“尿遺伝学 Urogenetics”を確立し、個人識別能の向上に十分寄与してきた。本研究はそれらの成果を基盤としており、研究水準および独創性の高さは他の追従をゆるさないものである。

本研究には科研費(A)および科研費挑戦的萌芽研究が交付され、研究成果が望まれている。なお、領域構成員は二名(教授および助手)であり、今後の研究活動を拡充・発展するためのマンパワーに乏しいことが危惧される。

● **本学の理念との関係**

本研究は中期目標・計画「疾病克服に挑み、生活の質(QOL)と健康維持を含む福祉の向上に寄与する、ライフサイクルにわたる先端的・実践的医学研究を展開する」に合致し、その成果は中期目標・計画の達成に十分貢献するものと考えられる。

3. **研究実績**

区 分		編 数		インパクトファクター (うち原著のみ)	
		2009~2014 年分	2014 年分	2009~2014 年分	2014 年分
和文原著論文		16	2	—————	—————
英文論文	ファーストオーサー	12	1	35.953 (35.953)	2.344 (2.344)
	コレスポンデイングオーサー	4	0	8.116 (8.116)	0.000 (0.000)
	その他	42	2	91.644 (89.721)	0.000 (0.000)
	合計	55	3	128.930 (127.007)	2.344 (2.344)

(A) **著書・論文等**

(1) **英文：論文等**

a. **原著論文 (審査有)**

1410001

M. Ueki, +K. Kataoka, +J. Fujihara, +H. Takeshita, *Reiko Iida, +Y. Kawai, T. Yasuda: Identification of the Functional Alleles of the Nonsynonymous Single-Nucleotide Polymorphisms Potentially Implicated in Autoimmunity in the Human Deoxyribonuclease I Gene. DNA Cell Biol, 33 (8), 492-502, 2014.08, #2.344, DOI; 10.1089/dna.2014.2368

1410002

+K. Kimura-Kataoka, +J. Fujihara, T. Yasuda, +H. Takeshita: Fatal Hypothermia in Summer. Shimane J Med Sci, 2014.12 (症例報告)

1410003

+J. Fujihara, +M. Tongu, +H. Hashimoto, +T. Yamada, +K. Kimura, T. Yasuda, +Y. Fujita, +H. Takeshita: Distribution and toxicity evaluation of ZnO dispersion nanoparticles in single intravenously exposed mice. J Med Invest, 62, 2015.02

(2) **和文：論文等**

b. **原著論文 (審査無)**

1410004

+藤原 純子, +木村 かおり, +竹下 治男, *飯田 礼子, 植木 美鈴, 安田 年博: DNase I-like 2 遺伝子の非同義置換型 SNP は尋常性乾癬など不全角化病変のリスクファクターである. DNA 多型, 22 (1), 187-191, 2014.07

1410005

+佐野 利恵, +中島 たみ子, +高橋 遙一郎, +藤原 純子, +竹下 治男, 安田 年博, +岸田 哲子: ABO 遺伝子血球系特異的エンハンサー内 GATA サイトの一塩基置換が B 抗原量の低下をもたらした Bm 型一症例. DNA 多型, 22 (1), 109-113, 2014.07

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

a. 一般講演 (口演)

1410006

+Y.Takahashi, +R.Sano, +T.Nakajima, +H.Takeshita, T.Yasuda, +Y.Kominato: Mutations were found in the transcription-regulatory elements such as the promoter and the erythroid cell-specific enhancer of ABO in individuals with phenotypes Am, A3 and B3, 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine, 2014.06, Fukuoka, 日本法医学雑誌, 68 (1), 67, 2014.05

1410007

+K.Kimura, M.Ueki, +Y.Takahashi, *Reiko Iida, T.Yasuda, +R.Sano, +Y.Kominato, +T.Nakajima, +H.Kato, +H.Takeshita: Genetic and expression analysis of all the nonsynonymous and autoimmunity-related SNPs in the human deoxyribonuclease II gene, 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine, 2014.06, Fukuoka, 日本法医学雑誌, 68 (1), 70, 2014.05

1410008

+K.Kimura, +J.Fujihara, M.Ueki, T.Yasuda, *Reiko Iida, +Y.Takahashi, +R.Sano, +Y.Kominato, +H.Takeshita: A case of death in a bathtub from hypothermia even in medsummer, 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine, 2014.06, Fukuoka, 日本法医学雑誌, 68 (1), 75, 2014.05

1410009

+R.Sano, +Y.Takahashi, +T.Nakajima, +Y.Kominato, +H.Takeshita, T.Yasuda: ABO chimerism with a minor allele detected by the PNA-mediated PCR clamping method, 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine, 2014.06, Fukuoka, 日本法医学雑誌, 68 (1), 85, 2014.05

(2) 国内学会 (全国レベル)

a. 一般講演 (口演)

1410010

安田 年博, *飯田 礼子, +竹下 治男, +木村 かおり, +藤原 純子: 多型性 DNase I 遺伝子における functional SNPs の同定, 第 98 次日本法医学会学術全国集会, 2014.06, 福岡市, 日本法医学雑誌, 68 (1), 226, 2014.05

b. 一般講演 (ポスター)

1410011

+藤原 純子, +竹下 治男, +木村 かおり, 植木 美鈴, *飯田 礼子, 安田 年博: ヒ素のメチル化能に関する XRCC1 多型とその頻度の世界比較, 日本 DNA 多型学会第 23 回学術集会, 2014. 11, 名古屋市

1410012

+藤原 純子, +竹下 治男, +木村 かおり, 植木 美鈴, *飯田 礼子, 安田 年博, +河合 康幸: 自己免疫疾患関連 DNase I 遺伝子における functional SNPs ; 遺伝的リスクファクターの検索, 日本 DNA 多型学会第 23 回学術集会, 2014. 11, 名古屋市

(3) 国内学会 (地域レベル)

a. 一般講演 (口演)

1410013

+藤原純子, +木村かおり, +竹下治男, 安田 年博: 酸化亜鉛ナノ粒子の静脈投与による毒性影響, 第 30 回日本法医学会学術中四国地方集会, 2014. 11, 高松市

1410014

+竹下治男, +藤原純子, +木村かおり, +仲田佐和子, 安田 年博: HMGA2、LHX3-QSOX2 及び IGF1 遺伝子多型: 日本人身長・臓器重量との関連性および民族差異について, 第 30 回日本法医学会学術中四国地方集会, 2014. 11, 高松市

1410015

+藤原純子, +木村かおり, +長谷川正紀, 安田 年博, +竹下治男: 急性カフェイン中毒死と考えられる一例, 第 26 回日本中毒学会中国四国地方会, 2014. 12, 高松市

(C) その他業績

- 安田 年博: 福井県警察本部科学捜査研究所との個人識別に関する共同研究の推進, 2001. 08~

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間 (年度)	金額 (配分額)
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(A) (一般)	非公開	安田 年博		2014	4,550 千円
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C) (一般)	年齢依存的転写因子を基軸とした年齢推定マーカーの検索とその法医学的応用	植木 美鈴		2014	1,170 千円
学内競争的資金	競争的配分経費・教育	法人・認証・外部評価対応の基盤整備—国際基準に向けた教育改革および教育評価	安田 年博		2014	850 千円

5. その他の研究関連活動

(A) 学会の実績

学会の名称	役職名	氏名
日本DNA多型学会	副理事長	安田 年博
日本生化学会	評議員	安田 年博
日本法医学会	評議員	安田 年博

(B) 学術雑誌等の編集

学術雑誌等の名称	委員長（主査）・委員の別	氏名
DNA 多型	委員長	安田 年博
Legal Medicine	編集委員	安田 年博

6. 産業・社会への貢献

(A) その他業績

- 安田 年博：社会的ニーズへの対応，法医鑑識科学分野における個人識別に関する指導，2000.10～
- 安田 年博：共同研究の推進，新規な心筋梗塞診断マーカーの開発に関する研究，2005.04～