

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15882

研究課題名(和文) Forensic DNA Phenotyping (FDP) による身長予測

研究課題名(英文) Development of human height prediction model by DNA analysis

研究代表者

西 健喜 (Nishi, Takeki)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：70759472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：身長に関連するとされる21 SNPと、日本人身長との関連性について解析を行った。解析したデータをもとに各SNPの効果Alleleをスコアとして換算し、身長と比較した結果、男性において弱い相関関係を確認した。身長予測に応用した場合、男性ではスコア13以下で平均身長以下、スコア20以上で平均身長以上である可能性が高いという結果であった。また先行した研究と合わせ、日本人女性は男性と比較して、身長関連SNPの影響が低いことが示された。さらに正確な身長予測を行うには、性別による適応SNPの変更、また地域による影響度の違いを考慮することが必要だと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られた知見は、DNA情報からヒトの外的身体的特徴を予測できる可能性を示すものである。この分野が発展することで、犯罪捜査における容疑者推定や、白骨や古代骨のDNAから身体的特徴を予測するなど、様々な応用が可能であり、法医学において将来重要な分野になると考えられる。本研究によって得られた成果は、ヒトにおける高身長および低身長傾向を予測できる可能性を示す結果であった。今後、このような解析が積み重なることで、DNAからの身長だけでなく、ひいては体格全体の予測を可能とすることに繋がると考えられ、本研究結果はその過程の一部を担うと考える。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the relationship between 21 SNPs and Japanese adult height. Each SNP was converted to a score and compared with height. As a result, a weak correlation was confirmed in men. Male human height predictions were below average height with a score of 13 or less and above average height with a score of 20 or higher. To make more accurate human height predictions, it is necessary to take into account changes in adaptive SNPs by gender and differences in impacts by region.

研究分野：法医学

キーワード：身長予測 Forensic DNA Phenotyping FDP SNP 法医学 法医遺伝学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 現行の DNA 型個人識別法は、試料と対象人物およびデータベースに登録された DNA 型の比較によって特定を行うものであり、比較対象の存在しない場合は適応不能である。近年、DNA 情報から外部的に見える身体的特徴 (externally visible characteristics : EVCs) を予測する Forensic DNA Phenotyping (FDP) が報告され¹⁾、容疑者不定、他の調査手段 (STR 型検査など) が使用できない犯行現場サンプルの捜査において、有益な情報を提供できる可能性が示された。眼色や髪色、髪の形質および男性脱毛パターンなどの FDP が報告され¹⁻³⁾、中でも眼色と髪色に関しては、年齢可変的な髪色変化と中間系の眼色 (緑系色) についての問題を残すのみとされる³⁾。しかし、これら FDP 研究は髪色や眼色、皮膚色など EVCs の差が大きいヨーロッパ地域の報告がほとんどであり、日本を含むアジア地域での報告は数少ない現状である。

(2) 現在、人類遺伝学領域においては Genome-wide association study (GWAS) の発展に伴い、身体的特徴との関連性を示す遺伝領域および SNP が数多く報告されている^{4,5)}。NCBI 1000 Genomes Browser や GWAS Catalog 上には、疾患や身体的特徴に関連した遺伝領域・SNP 情報が多く示されているが、実際にこれらの SNP を用いて身体的特徴を予測するという研究はほとんど行われていない。これは現在の医学分野が悪性腫瘍・疾患に関する研究に主眼が置かれていること、また翻訳領域突然変異による形質変化でもない限り⁶⁾、実際に身体的特徴を予測することは容易ではないこと、多数の関連した SNP 解析を行う専門的な知識が必要であることが挙げられる。

(3) 日本を含むアジア地域でも通用する FDP を考える上で、体型は容易に想像できる身体的特徴である。しかしながら、GWAS で報告された体型に関連する遺伝子領域は膨大な数存在しており^{7,8)}、地域的差異や生活習慣の影響からも体型の予測は非常に困難とされる。体型を決定する要素の中でも生活習慣による影響が少なく、遺伝子の影響が 80% 以上とされるのが身長であり、近年の GWAS 研究において身長に強く関連する約 420 遺伝領域の報告があげられたが⁹⁾、現在までに身長を予測する FDP は報告されていない。

2. 研究の目的

本研究は、日本人における DNA 情報と外見的身体特徴である身長との関連を解析し、日本人における身長予測アプリケーションを開発することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 血縁関係の無い、20 歳以上、65 歳未満の健常日本人ボランティア (n=152 名、男性 78 名、女性 74 名) の身長測定およびアンケート調査を行い、口腔粘膜より DNA を抽出した。DNA の抽出には QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) を用いた。なお、本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

(2) ヨーロッパ地域 (以下「EU」と称する) において身長との関連が強く示された SNP のうち 12 SNP、また東アジア地域 (以下「EA」と称する) において関連が強く示された 9 SNP が、身長予測に適応可能かどうか検討を行った。

(3) 各 SNP の Allele 解析には Multiplex PCR Kit (QIAGEN) および SNaPshot Multiplex Kit (Thermo Fisher Scientific) を使用し、2 つの地域毎の Multiplex PCR を作成した。Primer の作成には NCBI Primer Blast を使用し、Primer dimer の形成を避ける為 Auto Dimer v1 を用いて Primer 配列の確認を行った。

(4) 各 Allele および Genotyping 頻度の調査を行い、効果 Allele の保有数を換算したスコアの合計値および身長差から算出した値により身長と SNP の相関関係の調査を行った。

4. 研究成果

(1) SNaPshot Multiplex Kit による解析には、前段階において各 PCR 産物を混合する方法と Multiplex PCR を用いて同時に増幅する方法との 2 種の検討を行った。EU では Multiplex PCR を用いる方法において若干の蛍光強度のばらつきが見られたが、両者ともに概ね良好な解析結果を得ることが出来た (図 1)。

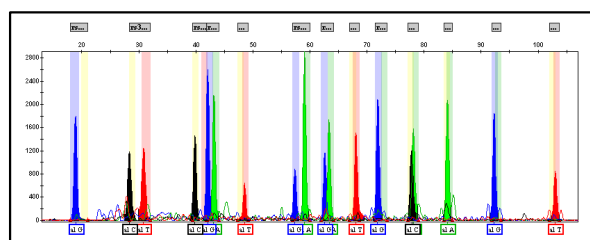


図 1 SNaPshot Multiplex Kit を用いた EU 12 SNP の電気泳動図の 1 例

(2) 効果 Allele 保有者の平均身長と、全体の平均身長 (男性 172.44 cm、女性 158.41 cm) を比較したところ、EU (12 SNP) では男性において 9 SNP で効果 Allele 保有者の身長が高い傾向が見られたが、女性では 4 SNP でしか効果的な傾向は見られなかった。EA (9 SNP) では、男性で 5 SNP、女性で 6 SNP で効果 Allele 保有者の身長が高い傾向が見られ、また男女に共通した SNP で効果が見られる傾向が確認された。

(3) 各 SNP の効果 Allele をスコアとして換算して身長と比較した結果、男性 EA (9 SNP) では相関係数 0.206、EU (12 SNP) では相関係数 0.212、また 21 SNP では相関係数 0.300 と全てにおいて弱い相関を示す結果であった。女性では EA (9 SNP) で相関係数 0.210 と弱い相関を示していたが、EU (12 SNP) では相関係数が -0.088 と相関が無いという結果であった。これらの結果は効果 Allele が逆(低身長傾向)に作用した SNP もそのまま換算されており、男性において 21 SNP と少ない SNP ながらも弱い相関を示せたことは十分な結果だと考えられた。

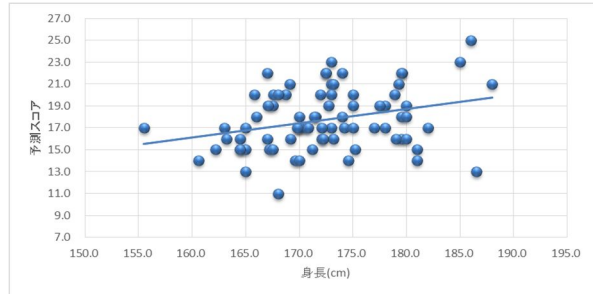


図2 21 SNP から算出された予測スコアと身長との相関(男性)

現在までの結果において、男性で 21 SNP を用いて身長予測を行う場合、スコア 13 以下であれば平均身長以下、スコア 20 以上であれば平均身長以上の可能性が高いとの予測が可能であった(図2)。また保有 Allele による平均身長差を算出し、身長予測モデルを作成した(図3)。この場合、報告にある SNP のみを考慮しており、効果 Allele が考慮されていないため、効果が報告とは逆の結果であっても正の相関方向に解釈される。しかし、地域特有な傾向が存在する場合は結果が正しく反映される面も存在しており、慎重な判断が必要だと考えられた。また、モデル作成サンプルとは別にテストサンプルによる検証が必要であり、更に多くのサンプルが必要となる。

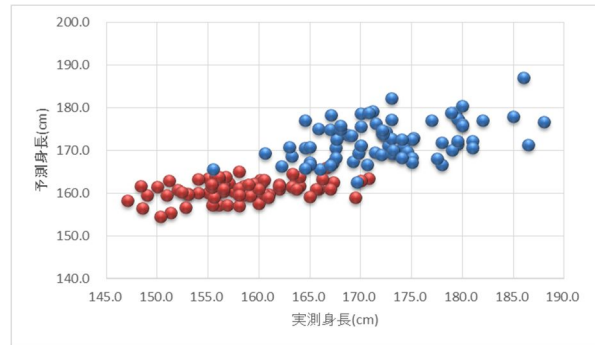


図3 平均身長からの予測モデル

(4) 今後、身長に関連した SNP を用いて身長の予測を行う上で、男女に共通して作用する SNP の選択、性別による適応 SNP の変更、また地域による影響度の違いを十分に考慮することが必要だと考える。

<引用文献>

IrisPlex: a sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information. Walsh S, Liu F, Kayser M. *Forensic Sci Int Genet.*5(3) (2011) 170-80.

The HIRISplex system for simultaneous prediction of hair and eye colour from DNA. Susan Walsh, Fan Liu, Manfred Kayser, et al. *Forensic Sci Int Genet* 7 (2013) 98–115

Evaluation of DNA Variants Associated with Androgenetic Alopecia and Their Potential to Predict Male Pattern Baldness. Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, et al. *PLoS One.*22;10(5) (2015) e0127852.

Enhanced Ectodysplasin-A Receptor (EDAR) Signaling Alters Multiple Fiber Characteristics to Produce the East Asian Hair Form. Chunyan Mou, Helen A. Thomason, Pamela M. Willan, et al. *HUMAN MUTATION* 29(12), (2008) 1405-1411.

FGFR2 is associated with hair thickness in Asian populations. Fujimoto A, Nishida N, Ohashi J, et al. *J Hum Genet.* 2009 Aug;54(8):461-5.

Melanesians blond hair is caused by an amino acid change in TYRP1. Eimear E Kenny, et al. *Science.* 2012 May 4; 336(6081): 554.

Detailed phenotyping identifies genes with pleiotropic effects on body composition. Sunduimijid Bolormaa, Ben J. Hayes, Julius H.J. van der Werf, et al. *BMC Genomics* (2016) 17:224

Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. Gudmar Thorleifsson¹, G Bragi Walters, Daniel F Gudbjartsson¹, et al. *Nat Genet* 2009 Jan;41(1):18-24

Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. Andrew R Wood, Tonu Esko, Jian Yang, et al. *Nat Genet.*2014 Nov;46(11):1173-86.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 西健喜、福井謙二、菅藤裕子、松本紗里、高須翔志郎、岩楯公晴	4. 巻 27
2. 論文標題 DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発（第1報）	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DNA多型	6. 最初と最後の頁 159-162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西健喜、福井謙二、菅藤裕子、松本紗里、高須翔志郎、岩楯公晴
2. 発表標題 身長に関わるSNPと日本人身長との関連性
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西健喜、福井謙二、菅藤裕子、松本紗里、高須翔志郎、岩楯公晴
2. 発表標題 DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発（第3報）
3. 学会等名 日本DNA多型学会第28回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西健喜、福井謙二、菅藤裕子、松本紗里、高須翔志郎、岩楯公晴
2. 発表標題 DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発（第2報）
3. 学会等名 第88回日本法医学会学術関東地方集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西健喜、福井謙二、菅藤裕子、松本紗里、高須翔志郎、岩楯公晴
2. 発表標題 DNA分析によるヒトの身長予測モデルの開発（第1報）
3. 学会等名 日本DNA多型学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考