

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390184  
 研究課題名（和文）血清 DNase I を用いた急性心筋梗塞の鑑別診断に関する法医学的研究  
 研究課題名（英文）Forensic study on serum DNase I used as a sensitive marker for diagnosis of acute myocardial infarction  
 研究代表者  
 安田 年博（YASUDA TOSHIHIRO）  
 福井大学・医学部・教授  
 研究者番号：80175645

研究成果の概要(和文)：血清 DNase I を急性心筋梗塞の“鑑別診断マーカー”として利用するための基礎的研究を行い、以下の成果を得た。(1) 血清 DNase I は心筋虚血によって一過的に上昇し、心筋虚血の新規な診断マーカーとして活用できる。(2) DNase I 遺伝子の低酸素応答が心筋虚血に伴う血清 DNase I の一過的上昇に関与する。(3) ELISA 法を利用した血清 DNase I の高感度・迅速な定量法が開発でき、血清 DNase I の法医実務・臨床応用を可能とした。(4) DNase I family である DNase II 及び DNase I-like 3 遺伝子内の非同義置換型 SNP に酵素活性の消失を引き起こすアレルが分布し、これらアレルは自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to confirm a molecular basis for utilization of serum DNase I as a diagnostic marker of death due to acute myocardial infarction; (1) Since DNase I activity in serum was significantly elevated by a transient myocardial ischemia, serum DNase I could be used as a novel marker of a myocardial ischemia. (2) Hypoxia-response of DNase I gene was partially responsible for a transient elevation of the serum DNase I activity induced by a myocardial ischemia. (3) Useful detection system of DNase I protein in serum using an ELISA method was developed. (4) In non-synonymous SNPs of DNase I-like 3 and DNase II, a DNase I family, genes, specific alleles producing an inactive enzyme were distributed. These alleles might be one of several factors involved in genetic predisposition to autoimmune diseases.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2008年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：法医学・遺伝生化学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：心筋梗塞・DNase I・診断マーカー・ELISA・SNP・心筋虚血・自己免疫疾患

### 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患は内因性急死の大きな割合を占め、心筋梗塞が死因となる事例は多数に

のぼる。しかし、解剖時に病理学的に心筋の梗塞所見があれば鑑別診断上問題はないが、発症直後に死亡した急死例では冠状動脈硬

化症の所見のみが確認されることが多く、心筋梗塞死の鑑別診断が困難な場合が多い。さらに、死体検案に際して、心筋梗塞死の鑑別診断が困難であることは言うに及ばない。他方、3大死因である心疾患のうち、急性心筋梗塞(AMI)は致命率が35~50%に及び、AMI患者において梗塞サイズが致命率・予後を左右する要因のひとつである。そこで、梗塞サイズを減少するためには出来る限り早期の診断・迅速な処置が必須である。しかし、AMI診断基準となっている、AMIによって惹起される心筋障害によって血中に逸脱するトロポニンTなどの心筋マーカーは発症直後の急性期にはレスポンスしないことが知られており、発症直後の急性期におけるAMIの確定診断が困難な場合が多い。このように法医学領域における解剖・検案体のAMI鑑別診断法および臨床医学領域における急性期のAMI診断法の開発・実用化が望まれているにもかかわらず、それらに活用でき、さらに検査が簡便な血液生化学的診断マーカーはほとんど知られていない。また、一過性心筋虚血を鋭敏に検出する血液生化学的診断マーカーも知られていない。

最近、報告者らはAMI患者において発症直後に血清 deoxyribonuclease I (DNase I)活性の急激な上昇が見られることを見出した。そこで、AMIなど急性冠症候群の急性期の血液生化学的診断マーカーとして血清 DNase Iを活用することを着想し、本研究を実施した。

## 2. 研究の目的

本研究では、以下の具体的目的を達成できるよう研究を推進した。

- ①AMIのみならず、一過性心筋虚血を鋭敏に検出する診断マーカーとしての血清 DNase Iの有用性を検証する。
- ②心筋梗塞発症に伴う血清 DNase I活性上昇機構を明らかにするため、培養細胞系を用いた DNase I 遺伝子発現の解析等を行う。
- ③法医解剖・検案事例の血液試料および救急現場での患者血液試料に適用できる、より高感度・迅速な DNase I 定量法を開発・実用化する。
- ④DNase I family について、疾患との関連性を明らかにする基盤として、DNase I family 遺伝子内非同義置換型 SNP の集団遺伝学的・生化学的調査を実施する。

## 3. 研究の方法

- (1) 一過性心筋虚血診断マーカー及び左室リモデリング予測マーカーとしての血清 DNase I

当施設において冠動脈造影(CAG)を施行した冠攣縮性狭心症(VSAP)が疑われた患者29名を対象とした。さらに、CAGのみを施行さ

れた患者12名をCAG群とした。冠攣縮誘発試験ではエルゴノビンを投与し、胸痛発作および心電図でのST変化などを示した患者を試験陽性と判定した。冠攣縮誘発試験を施行した29名は試験陽性(VSAP-陽性群)13名と試験陰性(VSAP-陰性群)16名に分類された。血清 DNase I活性の測定は、患者から検査施行前および検査施行直後、3時間後、6時間後、12-24時間後に採血した血液から分離した血清を用いた。なお、本研究について本学医学部倫理審査委員会の承認を得ており、すべての患者から文書にて同意を得た上で実施している。

さらに、AMI患者45名について、発症後4時間以内の血清 DNase I活性レベルと発症6ヵ月後左室駆出率(LVEF)、左室拡張末期容量(LVEDV)及び左室収縮末期容量(LVESV)の相関を精査した。

- (2) ヒト DNase I 遺伝子の低酸素応答

ヒトすい臓がん由来培養細胞 QGP-1 を hypoxia (低酸素、2%O<sub>2</sub>) に暴露し、DNase I 活性、DNase I mRNA 量、プロモーター活性を測定し、normoxia (正常酸素、21%O<sub>2</sub>) で培養した QGP-1 細胞のそれらと比較した。さらに、electrophoretic mobility shift (EMSA) 及び chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay 等を行い、関連する転写因子の挙動を検討した。

- (3) 高感度・迅速な DNase I 定量法の開発

ヒト DNase I に対するポリクローナル及びモノクローナル抗体を用いた sandwich ELISA 法を確立した。検出は peroxidase-labeled ABC 法を利用した。同法によって測定した AMI 患者の血中 DNase I 量と酵素活性レベルの相関性を精査した。

- (4) DNase I13 および DNase II 遺伝子内における非同義置換型 SNP の解析

疾患との関連が報告されているヒト DNase I family である DNase I-like 3 (DNase I13) および DNase II について、機能に関連する非同義置換型 SNP に着目し、多集団における SNP 分布及び酵素学的性状を解析した。

それぞれの非同義置換型 SNP について、mismatched PCR-RFLP 法を用いた遺伝子型判定法を確立した。日本人(342名)、韓国人(192名)、モンゴル人(192名)、トルコ人(192名)、ドイツ人(91名)、メキシコ人(315名)、オバンボス人(192名)、コーサ人(96名)及びガーナ人(96名)等由来 DNA 試料を用い、それぞれの遺伝子型を判定した。さらに、Wild-type、それぞれの SNP に対応する変異型発現ベクターを作製し、遺伝子導入した COS-7 細胞における発現酵素の DNase 活性を測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 一過性心筋虚血診断マーカー及び左室リモデリング予測マーカーとしての血清 DNase I

###### ①一過性心筋虚血診断マーカーとしての血清 DNase I(主要公表論文⑫)

患者の血清 DNase I 活性の経時的変動を精査したところ(図 1)、VSAP-陽性群で 13 名中 11 名に施行 3 時間後に有意な活性の上昇( $P=0.000012$ )が観察された;施行 3 時間後での血清 DNase I 活性の変動率の中央値は 32.1%(25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentile; 28.6 and 42.0%)であった。施行 24 時間後には施行前のレベルに復帰し、その活性上昇は一過性であることが明らかとなった。そこで、DNase I 活性の個人内変動に基づき算定したカットオフ値を考慮すると、VSAP-陽性群 13 名中 11 名(85%)が DNase I 活性上昇陽性と判定された。他方、VSAP-陰性群および CAG 群の全ての患者で有意な DNase I 活性の変動は観察されなかった。また、VSAP-陽性群において 3 時間後に上昇した血清 DNase I 活性レベルは VSAP-陰性のそれに較べ有意に( $P=0.0029$ )高値を示した。なお、血清 troponin T(TnT)レベルはいずれの群においても上昇が認められず、本試験によって明らかな心筋障害は惹起されていないことが明らかとなった。

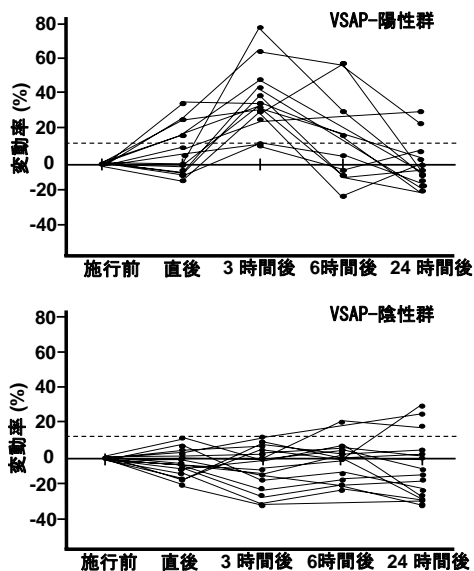


図 1 冠攣縮誘発試験に伴う血清 DNase I 活性レベルの変動(変動率として表示)

最近、報告者らは一過性心筋虚血を惹起する経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行患者において血清 DNase I 活性が一過性に上昇するこ

とから、血清 DNase I 活性が一過性心筋虚血を診断するマーカーになりうることを報告した(*Eur. Heart J.* **26**, 2375, 2005)。しかし、PCI 施行時のバルーンによる血管障害の影響など、DNase I 活性の変動が一過性虚血に起因することは必ずしも確定していない。本研究で着目した冠攣縮誘発試験は心筋障害を起こさず、心筋虚血を惹起しうるものであり、一過性心筋虚血に対する血清 DNase I 活性の応答を評価する最適の *in vivo* モデルである。VSAP-陰性群および CAG 群では血清 DNase I 活性の変動は観察されず、他方 VSAP-陽性群で一過性の上昇を示したことから、DNase I 活性の上昇はカテーテルの挿入、エルゴノビン注入等による影響ではなく、冠攣縮誘発試験によって惹起された一過性心筋虚血によって引き起こされたものと考えられた。さらに、一過性心筋虚血ならびに AMI 発症後の 3 時間以内では血清 TnT レベルは必ずしも上昇しないことが報告されているが、本研究において血清 DNase I 活性の上昇は検査施行 3 時間後に認められた。従って、血清 DNase I 活性は TnT に比較して一過性心筋虚血の早期診断に適するものと考えられた。このように、血清 DNase I 活性は一過性心筋虚血を誘起する不安定狭心症を含む急性冠症候群の早期診断に有益な血液生化学的診断マーカーになることが期待できる。

###### ②左室リモデリング予測マーカーとしての血清 DNase I(主要公表論文⑭)

AMI 発症後に生じる左室リモデリングは重要な予後因子である。今回、発症後 4 時間以内の血清 DNase I 活性と LVEF、LVEDV および LVESV との相関を精査したところ、LVEDV との有意な正の相関( $r=0.48$ ,  $P<0.001$ )が認められた。さらに、AMI 発症後の高 DNase I 活性患者群と低活性群で比較すると、前者の LVEDV ( $118.0 \pm 28.2$  ml) は後者のそれ( $89.3 \pm 24.5$  ml)に比べ有意に高値を示した。従って、AMI 患者の発症後血清 DNase I 活性レベルは左室リモデリングに伴う左室肥大の予測マーカーとして活用できることが示唆された。今後、左室肥大における DNase I の関与機構を解明することとしている。

###### (2) ヒト DNase I 遺伝子の低酸素応答(主要公表論文⑭)

血清 DNase I 活性上昇に基づく AMI の特異的診断方法を確立する基盤として、活性上昇の機構を明らかにしなければならない。従前の研究で、*DNASE1* 遺伝子は 2 つの転写開始エクソンをもち、それらの上流域にはプロモーター活性があり、エクソン 1a のプロモーターに転写因子 Sp1 が結合し転写の活性化に関わることを見出した(*FEBS J.* **273**,

3094, 2006)。これらの知見に基づき、心筋梗塞を局所の虚血と考え、低酸素暴露による *DNASE1* 遺伝子の発現を精査した。

培養細胞 QGP-1 を hypoxia に 24 時間暴露すると、①細胞内外における DNase I 活性の増加 (normoxia に比して約 2 倍) が認められ、②real time PCR 法によりエクソン 1a からの転写産物量の増加 (normoxia に比して約 15 倍) が示され、③promoter assay ではエクソン 1a のプロモーター活性の増加 (normoxia に比して約 2.5 倍) が認められた。また、Sp1 結合部位に変異を入れたレポーターベクターを用いた promoter assay、EMSA 及び ChIP assay から、④低酸素暴露によるエクソン 1a のプロモーター活性増加において転写因子 Sp1 結合部位が必要条件であることが明らかとなった。なお、低酸素応答に関与する主な転写因子である hypoxia-induced factor-1 の関与は認められなかった。従って、低酸素暴露により *DNASE1* 遺伝子は転写が増強され、その転写調節には転写因子 Sp1 が関与することが明らかとなった。

ヒト DNase I 遺伝子は脾臓、小腸などで高レベルの発現を示し、血中 DNase I の起源臓器と考えられている。このような結果から、AMI 発症に伴い消化器系への血流量の低下が生じ、その結果 DNase I 産生細胞に低酸素暴露が惹起され、DNase I 遺伝子発現の増強が誘起された結果血中 DNase I 活性レベルが一過的に上昇したものと考えられた。従って、本研究で明らかにした DNase I 遺伝子の低酸素応答は AMI などに伴う一過性虚血によって惹起される血清 DNase I の上昇を一部説明するものである。

### (3) 高感度・迅速な DNase I 定量法の開発(主要公表論文③)

報告者らは、DNase I 活性を高感度に測定できる single radial enzyme diffusion (SRED) 法を従前の研究で開発した。この方法によって血清中の DNase I 活性を再現性・感度良く測定することができ、AMI における DNase I の診断マーカーとしての利用が可能となっている。しかしながら、SRED 法は測定時間が 12 時間以上必要であり、高感度ではあるが迅速性に乏しく、実用上支障がある。

本研究では、抗 DNase I ポリクローナル抗体を一次抗体として、ビオチン化した同モノクローナル抗体を二次抗体とした sandwich ELISA 法を開発した。DNase I 酵素標品および血清 DNase I 定量に対する同法の within-run および between-run 変動はそれぞれ 3.7-4.4%、4.5-5.5% であり、SRED 法に比べ遜色ないものであった。検出感度も 9.36  $\mu\text{g/L}$  であり、SRED 法と同程度の高感度

であった。さらに、健常人における DNase I について、同法による DNase I 抗原量と SRED 法による活性レベルは良好な相関性を示した ( $r=0.839$ ,  $P<0.001$ )。特に、測定に要する時間は約 3 時間であり、SRED 法のそれに比して、十分短縮された。このように、血清中の DNase I 量を高感度かつ迅速に測定できる ELISA 法が確立できた。

そこで、同法を用いて AMI 患者の発症後の血清 DNase I 量を定量した。AMI 発症後 12 時間以内の酵素量中央値 (48.9  $\mu\text{g/L}$ ) は健常人のそれ (36.3  $\mu\text{g/L}$ ) に比べ、有意に高値であった ( $P<0.001$ )。酵素量は発症後の経過時間と共に減少しており、AMI 発症血清 DNase I 量が一過的に上昇したものであることが明らかとなった。従前の研究で、AMI 同様に一過性虚血に伴い血清 DNase I 活性レベルの一過性上昇が惹起されるが、これは酵素量の変動か、あるいは G-actin などの内因性阻害剤の変動に由来するのかが結論されていなかった。一方、AMI 患者における酵素活性レベルと酵素量の経時的変動パターンは類似しており、従って、AMI 発症に伴う血清酵素活性レベルの変動は酵素量の変動に起因することが確認された。今後、同法を臨床現場等でも活用できるように、さらに改善を図ることとしている。

### (4) DNase I13 および DNase II 遺伝子内における非同義置換型 SNP の解析

#### ① DNase I13 遺伝子の SNP 解析(主要公表論文②)

DNase I13 は自己免疫疾患発症に関与するものとして注目されている。機能に関連する 2 座位の非同義置換型 SNP (rs35677470 は C686T 置換であり、Arg206 の Cys への置換をきたす。rs3772986 は G603A 置換であり、Arg178 の His への置換をきたす) に着目し、多集団における SNP 分布及び酵素学的性状を解析した。

今回調査したアジア人集団について、日本人、韓国人およびモンゴル人では G603A における G603 アレル、C686T における C686 アレルのホモ接合体のみが観察された。同様に、アフリカ人集団についても、オバンボス人、ガーナ人及びコーサ人では G603A における G603 アレル、C686T における C686 アレルのホモ接合体のみが観察された。一方、コーカソイド集団 (トルコ人、ドイツ人及びメキシコ人) では全て G603A における G603 ホモ接合体であったが、C686T に関して、C686/T686 ヘテロ接合体が観察された：遺伝子型頻度はそれぞれの集団において 10.4%、15.4% 及び 3.5% であった。コーカソイド集団における異なる 3 集団で共通に T686 アレルが分布していること、他方アジア人 3 集団及びアフリカ

人3集団には相当するアレルが見出されないことから、SNP C686Tにおける *T686* アレルはコーカソイド特異的なものであることが明らかとなった。さらに、R206C 置換型酵素では酵素活性は検出できなかった。従って、Arg206のCysへの置換は酵素活性を消失する効果があることが明らかとなった。

核抗原からのDNA排除能を低下させるDNase活性の消失は、全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患発症に関与することが示唆されている。これに関して、DNase I13の血中レベルは自己免疫疾患発症の要因となると考えられている。本研究では、DNase I13の非同義置換型SNPにおいてコーカソイド特異的 *T686* アレルの遺伝子産物は酵素活性が極めて低いDNase I13酵素を産生することを明らかにした。従って、*T686/C686* ヘテロ接合体の血中DNase I13活性は低下していると考えられる。コーカソイド集団ではヘテロ接合体の出現頻度は3.5-15.4%であり、そこで *T686* アレルが自己免疫疾患の危険因子になるかを明らかにするため、今後、自己免疫疾患罹患や血中DNase I13酵素活性レベルとSNP C686T分布の相関を検証する必要がある。

## ② DNase II 遺伝子の SNP 解析(主要公表論文 ①)

DNase II も同様に自己免疫疾患発症に関与するものとして注目されている。機能に関連7座位の非同義置換型SNPが見出されているが、多型性の検証を含め、遺伝的多様性は検討されていない。

今回、調査した6集団のうち日本人、トルコ人、ドイツ人、オランダ人、ガーナ人集団では、全てのSNPについてmono-allelicであり、韓国人集団においてのみV190Iに多型性が認められた。従って、非同義置換を起こすDNase II 遺伝子内SNPには顕著な遺伝的多様性は見られないことが明らかとなった。

各SNPのminor alleleに対応する変異型酵素活性について、A58del、V284M、R298L及びQ322Termでは酵素活性をほとんど消失していた。特に、V284M(rs35851337; *G970*及び*A970*アレル)についてはヘテロ接合体が分布していることが報告されており、ヘテロ接合体の血中DNase II活性は低下していると考えられる。そこで、*A970*アレルが自己免疫疾患の危険因子になるかを明らかにするため、今後、自己免疫疾患罹患や血中DNase II酵素活性レベルとSNP G970A分布の相関を検証する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計29件)

### ① M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda ら他6名9番目: Genetic and expression analysis of all

non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the human deoxyribonuclease II gene, with potential relevance to autoimmunity. Clin. Chim. Acta, 411, 92-98, 2010, 査読有

### ② M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda ら他7名10番目: Caucasian-specific allele in

non-synonymous single nucleotide polymorphisms of the gene encoding deoxyribonuclease I-like 3, potentially relevant to autoimmunity, produces an inactive enzyme. Clin. Chim. Acta, 407, 20-24, 2009, 査読有

### ③ T. Nakajima, Y. Kominato, T. Yasuda ら他10名13番目: Development of a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of DNase I in human serum. Clin. Chim. Acta, 403, 219-222, 2009, 査読有

### ④ J. Kuribara, Y. Kawai, T. Yasuda ら他10名13番目: Levels of serum deoxyribonuclease I activity on admission in patients with acute myocardial infarction can be useful in predicting left ventricular enlargement due to remodeling. J. Cardiol., 53, 196-203, 2009, 査読有

### ⑤ H. Takeshita, J. Fujihara, T. Yasuda ら他6名4番目: Gln222Arg (A2317G) polymorphism in the deoxyribonuclease I gene exhibits ethnic and functional differences. Clin. Chem. Lab. Med., 47, 51-55, 2009, 査読有

### ⑥ R. Iida, H. Takeshita, T. Yasuda ら他2名5番目: Simultaneous genotyping of 11 non-synonymous SNPs in the 4 glutathione peroxidase genes using the multiplex single base extension method. Clin. Chim. Acta, 402, 79-82, 2009, 審査有

### ⑦ M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら他4名7番目: Development of genotyping methods for single nucleotide polymorphism in the human pancreatic ribonuclease (RNASE1) and their application to population studies. Biochem. Genet., 46, 145-153, 2008, 査読有

### ⑧ M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら他4名7番目: Three single nucleotide polymorphisms leading to non-synonymous amino acid substitution in the human ribonuclease 2 and angiogenin genes exhibit markedly less genetic heterogeneity in six populations. Cell Biochem Funct., 26, 718-722, 2008, 査読有

### ⑨ H. Takeshita, J. Fujihara, T. Yasuda ら他6名6番目: Extremely high prevalence of DNASE1\*1 allele in African populations. Cell Biochem Funct., 26, 151-153, 2008, 査読有

### ⑩ J. Fujihara, T. Yasuda, H. Takeshita ら他7名2番目: Two N-linked glycosylation sites (Asn18 and Asn106) are both required for full

- enzymatic activity, thermal stability and resistance to proteolysis in mammalian deoxyribonuclease I. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72, 3197-3205, 2008, 査読有
- ⑪ R. Iida, E. Tsubota, T. Yasuda ら他 1 名 4 番目: Multiplex single base extension method for simultaneous genotyping of non-synonymous SNPs in the three human SOD genes. *Electrophoresis*, 29, 4788-4794, 2008, 審査有
- ⑫ N. Morikawa, Y. Kawai, T. Yasuda ら他 9 名 12 番目: Serum deoxyribonuclease I activity can be used as a novel marker of transient myocardial ischemia: results in vasospastic angina pectoris induced by provocation test. *Eur. Heart J.*, 28, 2992-2997, 2007, 査読有
- ⑬ M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら他 5 名 8 番目: Susceptibility of mammalian deoxyribonucleases I (DNases I) to proteolysis by proteases and its relationships to tissue distribution: biochemical and molecular analysis of equine DNase I. *Comp. Biochem. Physiol. Part B*, 143, 93-102, 2007, 審査有
- ⑭ Y. Kominato, R. Iida, T. Yasuda ら他 7 名 10 番目: Hypoxia induces upregulation of the deoxyribonuclease gene in the human pancreatic cancer cell line QGP-1. *Biochim. Biophys. Acta*, 1770, 1564-1575, 2007, 審査有

[学会発表] (計 36 件)

- ① 佐野理恵, 小湊慶彦, 安田年博 ら他 8 名 11 番目: 低酸素による核酸分解酵素 DNASE1 遺伝子の発現増加と転写調節. 日本 DNA 多型学会第 18 回学術集会, 2009, 11, 20, 久留米.
- ② 藤原純子, 竹下治男, 安田年博 ら他 5 名 8 番目: DNase II3 遺伝子の非同義置換型 SNP におけるコーカソイド特異的アレルは不活性な酵素を産生する. 日本 DNA 多型学会第 18 回学術集会, 2009, 11, 20, 久留米.
- ③ 藤原純子, 竹下治男, 安田年博 ら他 7 名 10 番目: DNASEI exon 内 SNP 検索: アジア人において DNase I Gln222Arg のみが多型性を有す. 第 93 次日本法医学会総会, 2009, 5, 15, 大阪.
- ④ Y. Kawai, M. Kitayama, T. Yasuda ら他 6 名 9 番目: Deoxyribonuclease I as a useful diagnostic marker of unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction. 第 73 回日本循環器学会総会, 2009, 3, 22, 大阪.
- ⑤ T. Yasuda, R. Iida, H. Takeshita ら他 4 名 1 番目: Serum DNase I can be used as a useful marker for diagnosis of death due to ischemic

heart disease. 7<sup>th</sup> International Symposium Advance in Legal Medicine, 2008, 9, 4, Osaka.

- ⑥ 安田年博, 飯田礼子, 河合康幸 ら他 4 名 1 番目: 一過性心筋虚血マーカーとしての血清 DNase I: 冠攣縮誘発試験の検討. 第 92 次日本法医学会総会, 2008, 4, 24, 長崎.
- ⑦ 嵯峨亮, 河合康幸, 安田年博 ら他 14 名 17 番目: Serum DNase I activity on arrival predicts TIM1 flow after coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. 第 72 回日本循環器学会総会, 2008, 3, 30, 福岡.
- ⑧ 藤原純子, 竹下治男, 安田年博 ら他 6 名 9 番目: 心筋梗塞の新規な疾患感受性遺伝子としての DNase I 遺伝子日本 DNA 多型学会第 16 回学術集会, 2007, 11, 16, 大阪.

[図書] (計 7 件)

- ① 高木利恵, 小湊義彦, 安田年博 ら他 8 名 11 番目: 核酸分解酵素 DNase I 遺伝子の転写調節機構の解明. DNA 多型 第 17 巻, 177-179, 東洋書店, 2009.
- ② 藤原純子, 竹下治男, 安田年博 ら他 8 名 4 番目: 心筋梗塞の新規な感受性遺伝子としての DNase I 遺伝子. DNA 多型 第 16 巻, 189-193, 東洋書店, 2008.

[その他]

新規塩基配列の GenBank への登録  
Equine DNase I cDNA: AB162819

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安田 年博 (YASUDA TOSHIHIRO)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号: 8 0 1 7 5 6 4 5

### (2) 研究分担者

植木 美鈴 (UEKI MISUZU)  
福井大学・医学部・助手  
研究者番号: 0 0 1 6 5 6 5 6

### (3) 連携研究者

飯田 礼子 (IIDA REIKO)  
福井大学・医学部・准教授  
研究者番号: 4 0 1 3 9 7 8 8  
小湊 慶彦 (KOMINATO YOSHIHIKO)  
群馬大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 3 0 2 0 5 5 1 2  
竹下 治男 (TAKESHITA HARUO)  
島根大学・医学部・教授  
研究者番号: 9 0 2 9 2 5 9 9  
河合 康幸 (KAWAI YASUYUKI)  
金沢医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 4 0 3 2 4 1 5 7