

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15403

研究課題名(和文) 死後画像診断所見と遺伝子多型の融合解析による身体特徴や疾患へのアプローチ

研究課題名(英文) Integrated analysis of postmortem CT and genetic polymorphism for personal features and diseases

研究代表者

竹下 治男 (Takeshita, Haruo)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：90292599

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)：死後画像診断に供されたご遺体の所見と遺伝的多型の関連を探るため、解剖時のデータを用いた特徴と一塩基多型(SNP)に関する調査を行った。

HMGA2遺伝子内SNPのうちrs7968902にのみ身長、左肺および脳に有意な関連があった。rs7868682、rs10427252はそれぞれ脳、右腎臓に有意な相関が認められた。GHR遺伝子内SNPのC7ルが心重量、左室重量、心肥大係数、体表面積、右肺重量、左右腎重量を増加させることが判明した。ERAP1のSNPでは男女共に大脳重量との間に重要な相関を示した。男性では肝臓重量、心肥大係数、体表面積、女性では大脳重量以外では虫垂長にのみ相関が認められた。

研究成果の概要(英文)：In recent years, there is an increased activity of incorporating postmortem imaging into the social system, and new medical information is being accumulated. We investigated the relationship between single nucleotide polymorphism (SNP) and physical features from postmortem CT plus data from forensic autopsies.

HMGA2 gene is involved in embryonic growth and it has been reported to be associated with Caucasian height. We analyzed 3 SNPs within HMGA2 and only rs7968902 was significantly associated with Japanese height. Next, we investigated the relationship between SNP within GHR gene and organ weights. The rs6180 C allele is associated with the increased heart weight, left ventricular weight, heart hypertrophic coefficient, body surface area, right lung weight, and kidney weights. In addition, we examined the relationship between SNP within ERAP1 gene and organ weight, and found that cerebral weight with rs27434 SNP in both males and females.

研究分野：遺伝子多型

キーワード：死後画像データ 身長関連遺伝子多型マーカー 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 申請者らはこれまでに High mobility group-A2 (HMGA2) 遺伝子多型解析を行い、日本人において身長と一塩基多型(SNP)に有意な関連が認められることを明らかにした ( Takeshita H, Kimura-Kataoka K et al, Electrophoresis 32: 1844-1851, 2011. )。そこで、DNA を採取することのできたご遺体を対象に、各遺伝子多型を検索し、身長および骨計測値と相関する遺伝子多型もつきとめ、薬物感受性や疾患との相関性を精査する。最終的には各遺伝子多型やハプロタイプ別に身長・骨長推定式の作成を目指し、個人識別の総合的な精度向上を図るとともに、薬物代謝の個人差や疾患のなり易さについての助言ができるデータベースを構築する。これらのデータベースについて死後画像診断において得られる所見へお応用を目指す。

(2) 我々は核酸分解酵素 DNase I 遺伝子の 2 型が心筋梗塞やがんのリスクファクターであることを発見し、疾患感受性遺伝子としての機能を有することを示し、分子論的多様性や民族間に差が認められることを見出している ( Takeshita H, Fujihara J et al, Cell Biochem Funct 26: 151-3. 2008.; Takeshita H, Fujihara J et al, Clin Chem Lab Med 47: 51-55, 2009. )。また、ヒ素代謝酵素遺伝子の多型は、世界にさきがけ、その分布に民族・個人差が存在することを報告した ( Fujihara J, Takeshita H et al, Mutat Res 31: 158-161. 2008.; Fujihara J, Takeshita H et al, Toxicol Appl Pharmacol 243: 292-299, 2010. )。上記の観点から、死後画像診断による内部所見を加味したあらたなゲノムワイド関連解析システムを構築し、遺伝的多型をもとに疾患制御や薬物感受性精査を行うための検討やプレリミナリーな実験を企画する。

## 2. 研究の目的

近年、法医学領域では死後画像診断が流布し、当大学病院でも死後画像診断が法医学解剖体についても施行され、あらたな医学的情報が蓄積されている。本研究では死後画像診断に供されたご遺体の所見(死後画像診断特異的身体的所見、薬物感受性、該当疾患等)と遺伝的多型の関連(個人差・民族差)を探り、既知患者情報を踏まえた上での、遺伝子多型を調査し、あらたな相関を見出し、死後画像診断による内部所見を加味したあらたなゲノムワイド関連解析システムを構築し、病態本態解明にさらに貢献していく。

## 3. 研究の方法

(1) 種々の遺伝子多型 ( DNASE1、DN1L1、DN1L2、DN1L3、DNASE2、IGF1、HMGA2 等 ) 解析を多数行い、新たな身長関連遺伝子多型マーカーの検索、身長および各骨長と各遺伝子多型との相関関係の調査を行った。

(2) 死後画像診断におけるデータ解析を行うための系統的なデータベース作製を行った。その項目に、身体的所見、症例の基礎データ、死後経過時間や環境、画像所見などが含まれ、統計解析可能な状態に入力し、データ集積後に統計解析を行った。剖検症例において剖検結果取得後に最初の所見の確認を行った。

(3) これまでのデータ入力方法、Grading 基準を基にデータ集積を行い、解析を行いながら、遺伝子多型および各 trait との相関の評価基準などの確立を行う。

## 4. 研究成果

(1) HMGA2 遺伝子内 SNPs ( rs1047275, rs7868682, rs7968902 ) のうち、日本人において rs7968902 にのみ身長との有意な関連

がみられ、コーカシア人で認められた rs1047275 との間に関連はみられなかった。また、rs7968902 では身長のみならず、左肺および脳にも有意な関連が認められ、一方、身長との有意な関連がみられなかった rs7868682 および rs10427252 についてもそれぞれ脳および右腎臓とに有意な相関が認められた。

(2) 上記結果に端を発して、GHR 遺伝子における SNP (rs6180) と臓器重量との関連を精査した。GHR 遺伝子に存在する 3 座位の非同義置換型 SNPs のうち、rs6180 (p.11e544Leu; c.1630 A>C) のみが多型性を有する。同様に rs6180 の遺伝子型を判定した。それぞれの解剖例について、身長、心重量、左室重量、心肥大係数、body surface area (BSA)、左室重量係数、左肺重量、右肺重量、肝臓重量、左腎重量、右腎重量、脳重量、虫垂重量などを計測し、rs6180 との相関を検証した。その結果、rs6180 は心重量、左室重量、心肥大係数、BSA、右肺重量、左右腎重量 との間に優位な相関を示し、C-allele は A-allele に比して、これらの係数を増加させることが明らかとなった。すなわち、GHR に座位する SNP rs6180 と臓器重量や cardiac parameters などの計測値との相関が初めて明らかになり、これを例数を増やすなどして、再確認した。

(3) さらに ERAP1 の遺伝子多型 SNP (rs27434) も同様に精査し、男女共に、大脳重量との間に重要な相関を示した。さらに、男性では肝臓重量、心肥大係数および BSA との間にも有意な相関を示し、大脳重量とともに G-allele は A-allele に比して、これらの重量・係数を増加させることが明らかとなった。一方、女性では大脳重量以外では、虫垂の長さのみ相関が認め

られた。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Iida R, Yasuda T. Simple screening method for copy number variations associated with physical features. Leg Med 25, 2017, 71-74.

Nishiyama Y, Kanayama H, Mori H, Tada K, Yamamoto Y, Katsube T, Takeshita H, Kawakami K, Kitagaki H. Whole brain mapping of postmortem density changes of grey and white matter on computed tomography by statistical parametric mapping. Eur Radiol 27, 2017, 2317-2325.

Fujihara J, Yasuda T, Iwata H, Tanabe S, Takeshita H. Association of XRCC1 polymorphisms with arsenic methylation. Arch Toxicol 90, 2016, 1009-1012.

Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Yasuda T, Sano R, Kominato Y, Takeshita H. Association of a single-nucleotide polymorphism (rs6180) in GHR gene with plural tissue weight. J Genet 95, 2016, 189-192.

〔学会発表〕(計6件)

藤原純子、木村かおり、竹下治男、倉田さつき、安田年博. 血中 Zn および Fe 濃度に関する遺伝子多型部位の予備的探索. 第 101 次日本法医学会学術全国集会. 2017. 岐阜.

山田和夫、藤原純子、竹下治男、木村かおり、安田年博. Endoplasmic reticulum

aminopeptidase 1(ERAP1)遺伝子における SNP(rs27434)と臓器重量等との関連. DNA 多型学会 第 26 回学術集会.2017. 東京.

藤原純子、瀧波慶和、竹下治男、木村かおり、安田年博、倉田さつき.心疾患患者における血清中 cell-free DNA に関する予備的検討.DNA 多型学会 第 26 回学術集会.2017.東京.

藤原純子、木村かおり、竹下治男、瀧波慶和、安田年博.ポータブルラマン分光器を用いた血痕の人獣鑑別法の予備的検討.第 100 次日本法医学会学術全国集会.2016.東京.

木村かおり、竹下治男、藤原純子、金山秀和、北垣一、丸山理留敬.島根大学法医学解剖における医療行為関連事案紹介および今後の医療事故調査制度への Ai や病理解剖施行について.第 105 回日本病理学会総会.2016.仙台.

安田年博、飯田礼子、植木美鈴、竹下治男、小湊慶彦.ヒト年齢依存性生体分子 M-LPH の機能解析.第 100 次日本法医学会学術全国集会.2016.東京.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

竹下 治男 (TAKESHITA, Haruo)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：90292599

### (2)研究協力者

藤原 純子 (FUJIHARA, Junko)

木村 かおり (KIMURA-KATAOKA, Kaori)