

様式 C-19

科学研究費助成事業(科学研究費補助金)研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659146

研究課題名(和文) 一過性心筋虚血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

研究課題名(英文) Serum DNase I activity can be a useful biomarker for the early diagnosis of transient myocardial ischemia

研究代表者

植木 美鈴 (UEKI MISUZU)

福井大学・医学部・助手

研究者番号：00165656

研究成果の概要(和文)：血清 DNase I を一過性心筋虚血の“診断マーカー”として利用するための基礎的・臨床的研究を行い、以下の成果を得た。(1)従来の診断マーカーが利用できない不安定狭心症や非 ST 上昇型心筋梗塞の急性期において血清 DNase I は高い診断率を示した。血清 DNase I は一過性心筋虚血を惹起するこれら疾患の胸痛発作後の有効な早期診断マーカーとなることが期待できる。(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) DNase I および I-like 3 遺伝子内の非同義置換型 SNP には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 evaluate utilization of serum DNase I as a novel diagnostic biomarker of transient myocardial ischemia; (1) A high diagnostic efficacy of serum DNase I activity levels could be observed in the early phase, even in unstable pectoris or non-ST segment elevation myocardial infarction patients who did not show elevation of conventional cardiac biomarkers. Thus, serum DNase I activity can be a useful biomarkers for the early diagnosis of these diseases inducing a transient myocardial ischemia after the onset of chest pain. (2) A transient elevation of the serum DNase I activity induced by a myocardial ischemia could in partial result from hypoxia-response of DNase I gene. (3) In non-synonymous SNPs of DNase I and I-like 3 genes, specific alleles producing an inactive/low activity-harboring enzyme were found. 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
2009年度	900,000	0	900,000
2010年度	900,000	0	900,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

研究分野：臨床化学・病態遺伝生化学・DNA多型医学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：心筋虚血・DNase I・診断マーカー・SNP・DNase family・遺伝子型—活性相関

1. 研究開始当初の背景

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。さらに、典型的な心電図変化や生化学的異常などを呈さない症例がしばしば経験され、一過性心筋虚血を誘起する急性冠症候群の早期診断を困難なものにしている。そこで、心筋マーカーの逸脱にまで至らない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が利用できれば、AMIのみならず不安定狭心症(UAP)などの急性冠症候群の早期診断を可能にするものと考えられる。しかし、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は知られていない。

最近、報告者らはAMI患者において発症直後に血清DNase I活性の急激な上昇が見られることを見出した。従来の心筋マーカーであるtroponin T (cTnT)等に比して血清DNase I活性変動は発症後より早期に検出され、このような活性上昇は心不全、安定狭心症、脳梗塞、急性膵炎、急性腎不全などでは観察されなかった(*Circulation* 2004, 109, 2400)。従って、血清DNase I活性変動はAMIの急性期における新規な血液生化学的診断マーカーになりうることを期待された。さらに、一過性心筋虚血を惹起する経皮的冠動脈形成術または冠攣縮誘発試験施行後血清DNase Iが有意に上昇することを報告した(*Eur. Heart J.*, 2005, 26, 2375; 2007, 28, 2992)。

そこで、このような病態生理学的解析の成果から、急性冠症候群によって誘起される一過性心筋虚血を検出する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。

- ①一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。
- ②一過性心筋虚血に伴う血清DNase I活性上昇機構を明らかにするため、低酸素ストレスへのDNase I遺伝子発現応答を解析する。
- ③診断マーカーとして活用するには正常値の遺伝的基盤が明らかにされなければならない。そこで、DNase Iを含むヒトDNase familyについて、in vivo活性に影響する可

能性のある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：UAPおよび非ST上昇型心筋梗塞(NSTEMI)の検討

胸痛発作後24時間以内に来院したUAPまたはNSTEMIを疑われた患者のうち、冠動脈造影、心電図検査等によって診断された患者33名を対象とした(UAP/NSTEMI群)。さらに、胸痛発作症候群患者10名を対照群とした(CPS群)。両患者群の、年齢、性別、冠動脈疾患危険因子等の臨床背景には有意差は認められなかった。さらに、両患者群から胸痛発作後3時間以内、3~6時間以内、6時間以降に来院したものをそれぞれ1群、2群、3群と分類した。血清DNase I活性測定には、来院直後、3、6、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。

- (2)一過性心筋虚血による血清DNase I活性上昇機構の解明：DNase I遺伝子の低酸素応答

DNase Iを産生するヒトすい臓がん由来培養細胞QGP-1をhypoxia(低酸素、2%O₂)に暴露し、normoxia(正常酸素、21%O₂)で培養したQGP-1細胞と比較した。それらの細胞群について、single radial enzyme diffusion法によってDNase I活性、real-time PCR法によってDNase I mRNA量、promoter活性などをそれぞれ測定し。

- (3)DNase IおよびDNase I-like 3 (DNase II3)遺伝子内における非同義置換型SNPの解析

DNase Iおよび自己免疫疾患との関連が報告されているヒトDNase familyであるDNase II3について、正常値に相当するin vivo活性に影響する非同義置換型SNPに着目し、多集団におけるSNP分布および遺伝子型-活性相関を解析した。

それぞれの非同義置換型SNPについて、mismatched PCR-RFLP法などを用いた遺伝子型判定法などを確立した。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)およびガーナ人(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に対応するアミノ酸置換型酵素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。

なお、(2)および(3)の研究にはそれぞれ群馬大学医学系大学院小湊慶彦教授、島根大学医学部竹下治男教授と藤原純子博士から多大なる支援を頂いた。

4. 研究成果

(1) 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：UAP および NSTEMI の検討

今回、早期診断マーカーとして有用なものが知られていない UAP および NSTEMI に着目した。両疾患では一過性心筋虚血が惹起され、従前の研究成果から鑑み、血清 DNase I が有効な診断マーカーとなることが期待された。

初めに、患者の血清 DNase I 活性の経時的変動を精査したところ、殆どの UAP/NSTEMI 群では胸痛発作後 6 時間以内に活性レベルのピークを有す一過的な活性上昇が観察された。このような活性変動は AMI 患者に観察されたものと同様であった。他方、CPS 群にはこのような活性変動は見られなかった。来院時の活性レベルは UAP/NSTEMI 群で 16.0 ± 9.5 U/L であり、CPS 群 (9.5 ± 2.5 U/L) に比べ有意に高値であった。特に、UAP/NSTEMI 1 群 (19.3 ± 11.2 U/L) は CPS 群 (8.4 ± 1.5) に比べ有意に高値であったが、2 群および 3 群では CPS 群との間に血清 DNase I 活性の有意差は認められなかった。従前の研究から、一過性心筋虚血を検出するには活性レベルの変動に比べ活性の変動率 (来院時に対する 3 時間後の活性レベルの変動) が鋭敏であることを明らかにした。そこで、両患者群の活性変動率を算出すると、UAP/NSTEMI 群において来院 3 時間後での血清 DNase I 活性の変動率の中央値は 18.1% (25th and 75th percentile; 9.7 and 36.0%) であった。他方、CPS 群では有意な変動は認められなかった。そこで、DNase I 活性の個人内変動等に基づき算定したカットオフ値を考慮し、活性レベルの上昇、変動率、および両指標によって UAP/NSTEMI と診断されたものの割合 (診断率) を求めた (表 1)。

表 1 血清 DNase I 活性による UAP および NSTEMI の診断率¹⁾ (%)

	1 群	2 群	3 群
活性上昇：陽性	47	30	25
変動率：陽性	67	60	50
活性上昇＋ 変動率：陽性	80	70	50

1) カットオフ値よりも高値を示した患者を陽性と判定した。診断率は患者群のうち陽性を示した患者の割合 (%) で示した。

これらの結果に基づき、血清 DNase I 活性による UAP/NSTEMI 診断の感度、特異性、positive predictive value (PPV)、negative predictive value (NPV) をそれぞれ求めたところ、1 群では 80%、80%、92%、67%、2 群では 70%、100%、100%、50%、3 群では 50%、100%、100%、33% であった。

次に、血清 DNase I の診断率を従来から活用されている生化学的診断マーカーである c-TnT、creatin kinase MB isoenzyme (CK-MB) と比較した (表 2)。特に、c-TnT

表 2 UAP/NSTEMI 群における血清 DNase I、c-TnT、CK-MB による診断率の比較

	DNase I	c-TnT	CK-MB
感度 (%)	80	45	20
特異性 (%)	80	100	100
PPV (%)	92	100	100
NPV (%)	67	38	29

または CK-MB の上昇が見られない 1 群および 2 群において、89% の患者が血清 DNase I で陽性となった；c-TnT および CK-MB 陰性 UAP/NSTEMI の血清 DNase I による診断の感度、特異性、PPV、NPV はそれぞれ 89%、88%、89%、88% であった。以上の結果より、胸痛発作後 3 時間以内に来院した UAP/NSTEMI 患者の診断には従来の c-TnT および CK-MB に比べ、感度、特異性等から鑑みて、血清 DNase I は有効な血液生化学的マーカーであることが明らかとなった。

一過性心筋虚血を惹起する経皮的冠動脈形成術施行患者、また心筋障害を起こさず心筋虚血を惹起する冠攣縮誘発試験において、血清 DNase I 活性の一過性の上昇を示したことから、DNase I 活性の上昇が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。本研究において、同様に一過性心筋虚血を惹起する UAP および NSTEMI においても血清 DNase I 活性は一過的な変動を示すことが明らかとなった。特に、c-TnT や CK-MB が上昇しない発症後早期において、血清 DNase I は優れた診断率を示した。従って、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、非 ST 上昇型心筋梗塞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) 一過性心筋虚血による血清 DNase I 活性上昇機構の解明：DNase I 遺伝子の低酸素応答

一過性心筋虚血に伴い血清 DNase I 活性上昇が惹起される機構の解明は特異的な診断方法を確立する基盤となる。従前の研究で、

DNASE1 遺伝子のプロモーター領域に転写因子 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)。そこで、一過性心筋虚血を局所の虚血と考え、これらの知見に基づき、DNASE1 遺伝子発現の低酸素応答を精査した。

培養細胞 QGP-1 を hypoxia に 24 時間暴露すると、細胞内外における DNase I 活性は normoxia に比して約 2 倍増加した。さらに、転写産物量は normoxia に比して約 15 倍増加した。また、promoter 活性を比較すると、normoxia に比して約 2.5 倍の promoter 活性の増加が認められた。なお、Sp1 結合部位に変異を入れたレポーターベクターを用い解析したところ、低酸素応答による promoter 活性増加には転写因子 Sp1 結合部位が必要であった。従って、低酸素応答により転写因子 Sp1 が関与し DNASE1 遺伝子の転写が促進され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、一過性心筋虚血に伴い消化器系への血流量の低下が生じ、その結果 DNase I 産生細胞に低酸素応答が誘導され、DNASE1 遺伝子発現の促進の結果血中 DNase I 活性レベルが一過的に上昇したものと考えられた。現在、心筋細胞等にも同様な DNASE1 遺伝子の低酸素応答が見られるか検討している。

(3) DNase I および DNase 113 遺伝子内における非同義置換型 SNP の解析

① DNase I 遺伝子の SNP 解析

近年、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子として DNase I 遺伝子が注目され、自己免疫疾患患者の血清 DNase I 活性が低値であることや null 型アレルが存在することが見出された。活性変動を誘起する可能性のある非同義置換型 SNP/変異部位計 28 座位が DNase I 遺伝子に座位しているが、正常値との関連、病態と酵素活性レベルとを直接関係づける遺伝的背景はまだ明らかになっていない。

DNase I 遺伝子内 SNP の遺伝子型判定法の開発：DNase I 遺伝子内全 SNP/変異部位 (計 28 座位) の遺伝子型判定を行うための、ハイスループットな multiplex single base extension 法および mismatched PCR-RFLP 法を確立した。前者は NCBI SNP database に登録された 12 座位の非同義置換型 SNP の同時遺伝子型判定法であり、解析目的に応じて両方法を選択できる。

多集団における全 SNP の遺伝子型分布：アジア人、アフリカ黒人、白人など 15 集団、について、前項の判定法によって全ての SNP の遺伝子型分布を解析した。非同義置換型

SNP12 座位のうち、Q222R はすべての集団で多型性を示し、その頻度分布には明らかな人種特性が認められた。R-21S と G105R はアフリカ人集団で、Y95S は白人集団でのみ多型性を示した。同義置換型 SNPL186L はアフリカ黒人集団と白人集団で多型性を示した。

各 SNP に相当するアミノ酸置換の酵素活性レベルへの影響の精査；遺伝子型—活性相関：wild-type の活性と比較すると、非同義置換型 SNP12 座位のうち、Q38H、R85G、C209Y、Q222R、A224P において DNase I 活性の有意な低下が、他方 R-21S、G105R、P132A、P197S は有意な上昇が認められた。特に、R85G は活性が消失し、さらに Q222R では活性が約半分に減弱した。

以上の結果から、活性変動を惹起する非同義置換型 SNP/変異型の多くは多型性を示さず、広く多型性を示す Q222R、およびアフリカ人集団でのみ多型性が見られる R-21S と G105R において、遺伝子型—in vivo 活性レベル相関があるものと考えられた。さらに、SLE 患者に見られる null 型と同様に、R85G では活性が消失し、SLE などの危険因子となるものと考えられた。このように、多型性を示す SNP には遺伝子型—in vivo 活性 (正常値) 相関を示すものもあり、血清 DNase I を臨床的に応用する場合配慮しなければならないことが明らかとなった。

② DNase 113 遺伝子の SNP 解析

DNase 113 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。in vivo 活性に関連する可能性のある非同義置換型 SNP 全 5 座位が DNase 113 遺伝子に座位する。そこで、多集団における SNP 分布及び遺伝子型—活性相関を解析した。

DNase 113 遺伝子内 SNP の遺伝子型判定法の開発：DNase 113 遺伝子内全 SNP/変異部位の遺伝子型判定を行うため mismatched PCR-RFLP 法を確立した。

多集団における全 SNP の遺伝子型分布：今回調査した SNP について、コーカソイド集団 (トルコ人、ドイツ人及びメキシコ人) のみ R206C に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。他方、アジア人およびアフリカ人集団では R206C に多型性は見られなかった。さらに、残りの 4 座位 G82R、K96N、I243M には調査したすべての集団で多型性は認められなかった。

各 SNP に相当するアミノ酸置換の酵素活性レベルへの影響の精査；遺伝子型—活性相関：非同義置換型 SNP5 座位のうち、G82R の活性は wild-type に比べ約 30%に低下し、さらに R206C では殆ど活性を検出できなかった。

核抗原からの DNA 排除能を低下させる DNase 活性の消失は SLE 発症に関与することが示唆され、DNase I13 の血中レベル低下は自己免疫疾患発症の要因となると考えられている。以上の結果より、DNase I13 の非同義置換型 SNP においてコーカソイド特異的 minor allele の遺伝子産物は低活性型 DNase I13 酵素を産生することを明らかにした。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、R206C が自己免疫疾患の危険因子になるものと考えられた。最近、SLE 患者より R206C の minor allele のホモ接合体が見出された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

- ① K. Fujibayashi, Y. Kawai, M. Ueki ら 10 名中 8 番目 : Serum deoxyribonuclease I activity can be a useful diagnostic marker for the early diagnosis of unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Cardiol.*, 2012, in press, 査読有
- ② R. Iida, M. Ueki, T. Yasuda: Identification of RhitH as a transcriptional repressor of human Mpv17-like protein with a mitigating effect on mitochondrial dysfunction, and its transcriptional regulation by FOXD3 and GABP. *Free Radical Biol. Med.*, 2012, in press, 査読有
- ③ J. Fujihara, T. Yasuda, M. Ueki ら 11 名中 8 番目 : Replication study of the association of SNPs in the *LHX3-QSOX2* and *IGF1* loci with adult height in the Japanese population; wide-ranging comparison of each SNP genotype distribution, *Leg. Med.*, 2012, in press, 査読有
- ④ H. Takeshita, J. Fujihara, M. Ueki ら 10 名中 3 番目 : Non-Synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human apoptosis-related endonuclease – DNA fragmentation factor beta polypeptide, endonuclease G, and Flap endonuclease-1– genes show a low degree of genetic heterogeneity. *DNA Cell Biol.*, 31, 36-42, 2012, 査読有
DOI:10.1089/dna.2011.1293
- ⑤ M. Ueki, J. Fujihara, T. Yasuda ら 8 名中 1 番目 : Global genetic analysis of all single nucleotide polymorphisms in exons of the human deoxyribonuclease I-like 3 gene and their effect on its catalytic activity. *Electrophoresis*, 32, 1465-1472, 2011, 査読有
DOI:10.1002/elps.201100064
- ⑥ J. Fujihara, M. Ueki, T. Yasuda ら 11 名中 2 番目 : Functional and genetic survey of all the known SNPs within human deoxyribonuclease I gene in wide-ranging ethnic groups. *DNA Cell Biol.*, 30, 205-217, 2011, 査読有
DOI:10.1089/dna.2010.1120.
- ⑦ H. Takeshita, T. Yasuda, M. Ueki ら 11 名中 9 番目 : Confirmation that SNPs in the high mobility group-A2 gene (*HMG A2*) are associated with adult height in the Japanese population; wide-ranging population survey of height-related SNPs in *HMG A2*. *Electrophoresis*, 32, 1844-1851, 2011, 査読有
DOI:10.1002/elps.201100128
- ⑧ J. Fujihara, T. Yasuda, M. Ueki ら 12 名中 3 番目 : Identification of the brackish water clam *Corbicula japonica* (Japanese name, Yamato-shijimi) and specification of the growing district by PCR-based analysis of mitochondrial DNA. *Environmental Forensics*, 12, 156-161, 2011, 査読有
DOI:10.1080/15275922.2011.572951
- ⑨ T. Yasuda, M. Ueki, H. Takeshita ら 11 名中 2 番目 : A biochemical and genetic survey on all non-synonymous single nucleotide polymorphisms of the gene encoding human deoxyribonuclease I potentially relevant to autoimmunity. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 42, 1216-1225, 2010, 査読有
DOI:10.1016/j.biocel.2010.04.012
- ⑩ M. Ueki, J. Fujihara, T. Yasuda ら 9 名中 1 番目 : Genetic and expression analysis of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the human deoxyribonuclease I-like 1 and 2 genes. *Electrophoresis*, 31, 2063-2069, 2010, 査読有
DOI:10.1001/elps.201000002
- ⑪ R. Iida, M. Ueki, T. Yasuda: A novel transcriptional repressor, Rhit, is involved in heat-inducible and age-dependent expression of Mpv17-like protein, a participant in reactive oxygen species metabolism. *Mol. Cell Biol.*, 30, 2306-2315, 2010, 審査有
DOI:10.1128/MCB.01025-09
- ⑫ M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda ら 9 名中 1 番目 : Genetic and expression analysis of all seven 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
DOI:10.1016/j.cca.2009.10.013
- ⑬ M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda ら 10 名中 1 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
DOI:10.1016/j.cca.2009.06.022

- ⑭ R. Iida, T. Yasuda, M. Ueki ら 8 名中 2 番
目 : Genotyping of five single nucleotide
polymorphisms in the *OCA2* and *HERC2*
genes associated with blue-brown eye color in
the Japanese population. Cell Biochem.
Funct., 27, 323-327, 2009, 審査有
DOI:10.1002/cbf.1572

[学会発表] (計 5 件)

- ① 飯田礼子, 安田年博, 植木美鈴ら 9 名中 4
番目 : 自己免疫疾患に関与するヒト
deoxyribonuclease I (DNase I) 遺伝子の
分子論的基盤. 日本 DNA 多型学会第 20
回学術集会, 2011, 12, 1, 横浜.
- ② 藤原純子, 安田年博, 植木美鈴ら 7 名中 3
番目 : 動物種特異的臓器分布から明らかに
された DNase I の分子進化. 日本 DNA 多
型学会第 19 回学術集会, 2010, 11, 21, 三
島.
- ③ 安田年博, 植木美鈴, 飯田礼子ら 4 名中 2
番目 : ヒト SOD1、SOD2 および SOD3
遺伝子内の非同義置換型 SNP の同時解析.
日本 DNA 多型学会第 19 回学術集会,
2010, 11, 21, 三島.
- ④ 藤原純子, 安田年博, 植木美鈴ら 9 名中 9
番目 : DNase II 遺伝子に座位する非同義
置換型 SNP には不活性な酵素を産生する
minor allele が分布する. 日本 DNA 多型
学会第 19 回学術集会, 2010, 11, 21, 三
島.
- ⑤ 藤原純子, 植木美鈴, 安田年博ら 8 名中 7
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. 第 18 回日本
DNA 多型学会学術集会, 2009, 11, 20, 久
留米.

[図書] (計 7 件)

- ① 藤原純子, 植木美鈴, 安田年博ら 9 名中 8
番目 : Deoxyribonuclease II (DNase II)
遺伝子に座位する非同義置換型 SNP には
不活性な酵素を産生する minor allele が分
布する. DNA 多型 第 19 巻, 287-293, 東
洋書店, 2011.
- ② 佐野利恵, 植木美鈴, 安田年博ら 11 名中
10 番目 : 低酸素による核酸分解酵素
DNASE1 の発現増加と転写調節. DNA 多
型 第 18 巻, 278-272, 東洋書店, 2010.
- ③ 藤原純子, 植木美鈴, 安田年博ら 9 名中 8
番目 : Deoxyribonuclease II (DNase II)
遺伝子に座位する非同義置換型 SNP には
不活性な酵素を産生する minor allele が

分布する. DNA 多型 第 18 巻, 259-263,
東洋書店, 2010.

- ④ 高木利恵, 植木美鈴, 安田年博ら 11 名中
10 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.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 連携研究者

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
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
河合 康幸 (KAWAI YASUYUKI)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 4 0 3 2 4 1 5 7