

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659367

研究課題名（和文）心筋梗塞や消化器がんに係る危険因子及び診断マーカーとして DNase I を活用する

研究課題名（英文）Utilization of DNase I as a risk factor and/or useful diagnostic biomarker for myocardial infarction and gastroenterological cancer

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）：本研究によって、以下の成果を得た。(1) SLE 疾患活動性が高くなるにつれ血清 DNase I 活性が有意に低下することが明らかとなり、DNase I は SLE の病態に関与していることが示唆された。(2) 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有効な早期診断マーカーとなることが期待できる。(3) マイクロチップ電気泳動を利用した DNase I 活性の新規測定法が開発できた。(4) DNase I、II および I-like 2 遺伝子内の非同義置換型 SNP には酵素活性の消失・低下を引き起こす allele が分布し、これら allele は自己免疫疾患などの遺伝的危険因子となることが示唆された。(5) DNase II 遺伝子内プロモーター領域に座位する間接リュウマチ関連 SNP はプロモーター活性低下によって DNase II 産生量を減少させ、もって血清 DNase II 活性の減弱を惹起した。

研究成果の概要（英文）：From this study, we could demonstrate that; (1) Serum DNase I activity can be used as a useful marker for disease activity and may be involved in the pathogenesis of SLE. (2) A high diagnostic efficacy of serum DNase I activity levels could be observed at the early phase in unstable angina pectoris or non-ST segment elevation myocardial infarction patients who did not show elevation of conventional cardiac biomarkers, suggesting that serum DNase I activity can be a useful biomarkers for the early diagnosis of these diseases inducing a transient myocardial ischemia. (3) Application of a microchip electrophoresis allowed a novel assay method for DNase I activity with a less time-consuming to be developed. (4) In non-synonymous SNPs of DNase I, II 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 disease. (5) Three rheumatoid arthritis-related SNPs in the promoter region of the DNase II gene could affect *in vivo* DNase II activity through reduction of the promoter activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：分子病態学・病態遺伝生化学・DNA 多型医学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：DNase I・心筋虚血・消化器がん・自己免疫疾患・DNase family・診断マーカー・リスクファクター・SNP

1. 研究開始当初の背景

報告者らは DNase I および II 遺伝子内に SNP (一塩基置換多型) 部位を見出し、これら DNase が遺伝的多型形質であることを世界に先駆けて報告した。特に、主要対立遺伝子 *DNASE1*1* および **2* によって支配される多型における *DNASE1*2* は消化器がんや心筋梗塞 (AMI) の新規な疾患感受性遺伝子であることを明らかにした。さらに、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、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。従って、血清 DNase I 活性変動は AMI などの一過性心筋虚血を惹起する急性冠症候群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、細胞死によって遊離した DNA が抗核自己抗体産生に係る免疫原となることを阻止する役割を果たすものとして DNase I を含め DNase family が想定されており、全身性エリテマトーデス (SLE) や間接リウマチ (RA) 発症への関与が報告されてきた。特に *in vivo* 活性低下は自己免疫疾患の病因になることが示唆されている。従って、DNase family 遺伝子は自己免疫疾患の危険因子になるものと考えられた。しかしながら、その基盤となる functional SNP について遺伝子型—活性相関や集団遺伝学的分布などの知見の集積が病因・病態への関与など遺伝的危険因子としての DNase family を理解するためには必須である。

2. 研究の目的

本研究では、以下の目的を達成できるよう研究を推進した。

- ① SLE 患者における血清 DNase I 活性と疾患活動性には相関関係があるか、さらに DNase I 遺伝子は SLE の危険因子になり得るかについて検証する。
- ② 有効な診断マーカーが知られていない不安定狭心症・非 ST 上昇型心筋梗塞 (UAP/NSTEMI) の初期診断マーカーとしての血清 DNase I の有用性を検証する。
- ③ 血清 DNase I 活性が臨床的に応用されるためには、微量試料からの迅速定量法の確立が望まれる。そこで、マイクロチップ電気泳動を用いた迅速・簡便な活性測定法を開発する。
- ④ DNase I を含め DNase family は自己免疫疾患などの疾患感受性遺伝子であることが示唆されている。その遺伝的基盤はそれぞれの遺伝子に座位する functional SNP であり、*in vivo* 活性に影響する可能性のある多数の SNP について集団遺伝学

的・遺伝子型—活性相関解析を実施する。

3. 研究の方法

(1) SLE 患者における血清 DNase I 活性と疾患活動性との相関および危険因子としての DNase I 遺伝子の検証

全身性自己免疫疾患患者 [SLE34 例、RA21 例、シェーグレン症候群 (SjS)9 例] および健常者 72 例を対象とし、血液試料を採取した。なお、SLE 患者群では経時的に血液試料を採取した。SLE 患者の疾患活動性は SLE disease activity index (SLEDI) を用いた；24 項目の臨床症状に基づき点数化することによって、inactive、mild active および active の 3 群に分類した。血清 DNase I 活性は single radial enzyme diffusion (SRED) 法に、DNase I 遺伝子型は等電点電気泳動法と活性染色法の併用法によってそれぞれ判定した。

(2) 不安定狭心症・非 ST 上昇型心筋梗塞の初期診断マーカーとしての血清 DNase I の有用性

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 群として分類した。SRED 法による血清 DNase I 活性測定には、来院直後、3、6、12、24 時間後に採取した血清を用いた。

(3) 高感度・迅速・簡便な血清 DNase I 活性定量法の開発—マイクロチップ電気泳動の応用

DNase I を 2 種のサイズスタンダード DNA (100bp および 800bp) に加え 37°C で保温した後、マイクロチップ電気泳動装置 SV1100 (Cosmo-i, Hitachi Electronics Engineering) にてマイクロ流路上で電気泳動し、その蛍光強度の変化を解析した。

(4) DNase family [DNase I、DNase II、DNase I-like 2 (DNase 1L2)] 遺伝子内における functional SNP の解析

本研究では、自己免疫疾患との関連が報告されている DNase I や DNase II、表皮不全角化の病因と考えられている DNase 1L2 について、*in vivo* 活性に影響する非同義置換型 SNP に着目した。

DNase I、DNase II および DNase 1L2 遺伝子内の SNP について、日本人、韓国人、モンゴル人、トルコ人、ドイツ人、メキシコ人、オバンボス人、コーサ人およびガーナ人等由来 DNA 試料を用い、新規に開発した

mismatched PCR-RFLP 法などの遺伝子型判定法によってそれぞれの遺伝子型を判定した。さらに、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、日本人集団より採取した血清試料を用い、SRED 法によって血清 DNase II 活性を測定した。また、DNase II プロモーター領域に座位する 3SNP によって構成されるハプロタイプに相当する reporter construct を作製し、そのプロモーター活性を HepG2 細胞で測定した。なお、(1)、(2)および(4)に関する研究について倫理審査委員会の承認を得ており、すべての参加者から文書にて同意を得た上で実施している。

4. 研究成果

(1) SLE 患者における血清 DNase I 活性と疾患活動性との相関、および危険因子としての DNase I 遺伝子の検証

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。しかしながら、DNase I の病態への関与などは明らかでない。

SLE、RA および SjS 患者の平均血清 DNase I 活性は、SLE 群(8.5±2.7 U/L)、RA 群(12.2±2.8 U/L)、SjS 群(10.8±2.8 U/L)であり、SLE 患者のみが健常人のそれ(11.7±3.6 U/L)に比べ、有意に低値であった。

SLE 患者群を SLEDI に基づき 3 群に分類したところ、平均血清 DNase I 活性は inactive 群(11.9±3.0 U/L)、mild active 群(8.6±2.4 U/L)、active 群(7.0±1.3 U/L)であり、疾患活動性が高くなるにつれて血清 DNase I 活性は有意に低下していた。さらに、SLE 患者の治療過程における血清 DNase I 活性の変動を精査した。ステロイド投与等で臨床症状の改善が見られた場合、SLEDI の低下とともに血清 DNase I 活性の上昇傾向が観察された。

次に、主要対立遺伝子 *DNASE1*1* と **2* に起因する遺伝的多型(SNP p. G1n244Arg に相当)の分布について、SLE 患者群と健常者群で比較した。*DNASE1*2* の遺伝子頻度は SLE 患者群は健常者群に比べ有意に高値を示した(48.0% vs 44.0%, $p < 0.01$)。従って、SLE 患者では *DNASE1*2* を有する人が多いことが示された。

従前の研究から、SLE 患者群では血清 DNase I 活性が低下していることが報告されているが、今回の結果はそれらを支持するものであった。しかしながら、本研究では、SLE 疾患活動性が高くなるにつれ血清 DNase I 活性が有意に低下することが明らかとなり、DNase I は SLE の発症とともに、病態にも関与していることが示唆された。さらに、報告者らは

*DNASE1*1* に比べ *DNASE1*2* によって産生される DNase I の比活性は低いことを従前の研究で報告している。従って、遺伝子型—活性相関を鑑みると、*in vivo* 活性の低下を惹起する *DNASE1*2* が SLE の遺伝的危険因子となることは十分妥当なことと考えられた。

(2) 不安定狭心症・非 ST 上昇型心筋梗塞の初期診断マーカーとしての血清 DNase I の有用性

従前の研究成果から鑑み、一過性心筋虚血を惹起する両疾患では血清 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、従前の研究で明らかにした AMI 患者に観察されたものと同様な活性変動が殆どの UAP/NSTEMI 群でも観察された。来院時の活性レベルは CPS 群(9.5±2.5 U/L)に比べ UAP/NSTEMI 群(16.0±9.5 U/L)が有意に高値を示した。特に、胸痛発作後 3 時間以内に来院した UAP/NSTEMI 1 群(19.3±11.2 U/L)は CPS 群(8.4±1.5 U/L)に比べ有意に高値であったが、2 群および 3 群では CPS 群との間に有意差は認められなかった。また、両患者群の活性変動率(来院時に対する 3 時間後の活性レベルの変動率)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, 75th percentile; 9.7, 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、活性レベルの上昇および変動率によって血清 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、CK-MB のそれと比較したところ、c-TnT 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。

以上の結果から、感度や特異性等から鑑みて、胸痛発作後 3 時間以内に来院した UAP/NSTEMI 患者の診断には血清 DNase I が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、また心筋障害を起さず心筋虚血を惹起しう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。そこで、早期診断マーカーとして有用なものが知られていない、一過性心筋虚血を惹起する NSTEMI および UAP に着目した。その結果、本研究において、NSTEMI および UAP 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た。

(3) 高感度・迅速・簡便な血清 DNase I 活性定量法の開発—マイクロチップ電気泳動の応用

DNase I 活性は新規な AMI 診断マーカーとして注目されているが、従来の活性測定法では測定に長時間を要し、微量試料からの迅速定量法の確立が望まれた。

DNase I と保温したサイズスタンダード DNA をマイクロ流路上で泳動すると、本来の長さの DNA が泳動される位置に相当する DNA 量は数分以内に減少し、この減少量は DNase I 活性量に比例していた。サイズスタンダード DNA 分解に基づく蛍光の減少を指標とすると、マイクロチップ電気泳動によって DNase I 活性を僅か十分以内に迅速かつ高感度・簡便に定量化できることが明らかとなった。

本研究で開発した方法は、将来、臨床の現場で AMI 診断に有用な DNase I 活性測定に応用可能であると考えられた。

(4) DNase family 遺伝子内における functional SNP の解析

① DNase I 遺伝子の SNP 解析

DNase I 遺伝子には *in vivo* 活性変動を誘起する可能性のある非同義置換型 SNP/変異部位が SNP database 上計 44 座位が登録されているが、集団遺伝学的分布や遺伝子型—活性相関は明らかにされていない。

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、白人など異なる 14 集団について、全ての SNP の遺伝子型分布を解析した。非同義置換型 SNP のうち、Q244R 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。R2S と G127R はアフリカ人集団で、Y117S は白人集団で、V114M、Q31E、R207C、P154A は日本人集団でのみ minor allele が観察された。他方、他の SNP はすべて mono-allelic な分布を示した。

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: 各アミノ酸置換型 DNase I の活性を wild-type のそれと比較すると、非同義置換型 SNP は SNP elevating the activity (7 座位)、SNP reducing the activity (12 座位)、SNP abolishing the

activity (9 座位) および SNP not affecting the activity (15 座位) の 4 タイプに分類できることが明らかとなった: 特に Q60R、R107G、R133Q、F140C、D190H、N192I、C231Y などは null 型 allele であった。多型性を示す Q31E、R207C、Q224R は SNP reducing the activity に、G127A、P154A は SNP elevating the activity に分類された。

以上の結果から、DNase I 遺伝子内の非同義置換型 SNP/変異型のうち、*in vivo* 活性の低下を惹起する Q31E、R207C、Q224R に多型性が見られたことから、DNase I 活性低下の SLE 発症への関与を鑑みると、これらは疾患感受性 SNP となるものと考えられた。さらに、null 型酵素を産生する SNP abolishing the activity の minor allele は多型性が見られないものの、SLE など自己免疫疾患の risk allele になることが明らかとなった。このように、本研究によって DNase I 遺伝子内に座位する全ての非同義置換型 SNP/変異型について遺伝子型—活性相関および集団遺伝学的分布に関する知見が集積できた。

② DNase II 遺伝子の SNP 解析

DNase II 遺伝子について、RA との関連が示唆されている SNP5 座位及び非同義置換型 SNP 9 座位に関して集団遺伝学的分布および遺伝子型—酵素・プロモーター活性相関を精査した。

多集団における SNP の遺伝子型分布: 異なる集団について分布を調べたところ、非同義置換型 SNP9 座位のうち、韓国人集団で多型性を示した V206I 以外の 8 座位は全ての集団において mono-allelic であった。他方、RA 関連 SNP は多集団において多型性が見られ、その分布は人種特異的であった。

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: 非同義置換型 SNP のうち、A35G、F234S、V300M、R314L は活性を低下させる SNP reducing the activity であった。

RA 関連 SNP のプロモーター活性への影響および血清酵素活性レベルとの相関: RA 関連 SNP について、遺伝子型と血清 DNase II 活性との相関が認められ、それぞれの RA 関連 allele は酵素活性を低下させた。例えば、SNP -1951A>G について、酵素活性は A/A (156 ± 97.5U/L)、A/G (110 ± 68.2U/L)、G/G (95.1 ± 53.2U/L) であり、RA 関連 G-allele では有意に *in vivo* 活性レベルが低下していた。他方、RA 関連 SNP のうち、プロモーター領域に座位する SNP (-1951A>G、-1066C>G、-390C>A) とプロモーター活性との相関が認められ、RA 関連 allele はプロモーター活性を低下させた。従って、DNase II 遺伝子のプロモーター領域に座位するこれら SNP は転写活性を低下させ、もって DNase II 産生量が低下することによって *in vivo* 活性の低下をもたらせたものであることが明らかとなっ

た。

以上の結果から、RA との関連が示唆されている SNP の病態遺伝学的基盤が確立できた。

③ DNase 1L2 遺伝子の SNP 解析

DNase 1L2 は角化細胞の最終分化過程における DNA 分解に関与する角化細胞特異的 DNase であり、その活性低下が尋常性乾癬などでみられる不全角化の病因となることが示唆されている。そこで、不全角化の遺伝的背景を解明するため、*in vivo* 活性の低下を惹起する functional SNP に着目した。

多集団における SNP の遺伝子型分布： SNP database に登録された全非同義置換型 SNP 6 座位は全ての集団において mono-allelic であった。非同義置換型 SNP について、DNase 1L2 遺伝子は genetic diversity が極めて低いことが明らかとなった。

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： 非同義置換型 SNP のうち、A20D、V104L、D194A、E274K、D287N は活性を低下・消失させる SNP であった (右図)。

以上の結果から、これら SNP の minor allele は低

活性型・

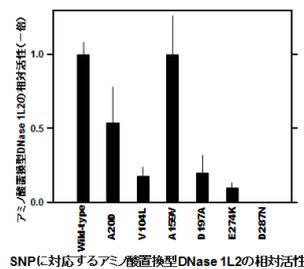
null 型 DNase 1L2 を産生するものであり、不全角化発症の risk allele となるものと考えられた。

以上、DNase family (DNase I、DNase II、DNase 1L2) について、自己免疫疾患などへの病態遺伝学的関与を解明するための遺伝的基盤が構築できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

- ① R. Sano, H. Takeshita, T. Yasuda ら 7 名中 7 番目: Mutation of the GATA site in the erythroid cell-specific regulatory element of the ABO gene in a B_m subgroup individual. *Transfusion*, 2013, in press, 査読有
- ② K. Kimura, T. Yasuda, H. Takeshita ら 10 名中 2 番目: Distribution and haplotype analysis of all the non-synonymous and autoimmunity-related single nucleotide polymorphisms in the human deoxyribonuclease II gene using worldwide populations. *Leg. Med.*, 2013, in press, 査読有
DOI:10.1016/j.legalmed.2012.10.002



- ③ M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら 6 名中 6 番目: Five non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 2 implicated in terminal differentiation of keratinocytes reduce or abolish its activity. *Electrophoresis*, 34, 2013, 546-562, 査読有
DOI:10.1001/elps.201200415
- ④ K. Kimura, T. Yasuda, H. Takeshita ら 12 名中 2 番目: Genetic and expression analysis of SNPs in the human deoxyribonuclease II: SNPs in the promoter region of the gene reduce its *in vivo* activity through decreased promoter activity. *Electrophoresis*, 33, 2012, 2852-2858, 査読有
DOI:10.1002/elps.201200260
- ⑤ R. Sano, H. Takeshita, T. Yasuda ら 14 名中 7 番目: Expression of ABO blood-group genes is dependent upon an erythroid cell-specific regulatory element, which is deleted in individuals with B_m phenotypes. *Blood*, 119, 2012, 5301-5310, 査読有
DOI:10.1182/blood-2011-10-387167
- ⑥ K. Fujibayashi, Y. Kawai, T. Yasuda ら 10 名中 10 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.*, 59, 2012, 258-265, 査読有
DOI:10.1016/j.jjcc.2012.01.005
- ⑦ 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.*, 52, 2012, 1413-1422, 査読有
DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.003
- ⑧ H. Takeshita, J. Fujihara, T. Yasuda ら 10 名中 10 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, 2012, 36-42, 査読有
DOI:10.1089/dna.2011.1293

- ⑨ J. Fujihara, T. Yasuda, M. Ueki, ら 5 名中 2 番目: Comparative biochemical properties of vertebrate deoxyribonuclease I. *Comparative Biochem. Physiol. Part B*, 163, 2012, 263-273, 査読有
DOI:10.1016/j.cbpb.2012.07.002
- ⑩ T. Muro, T. Yasuda, H. Takeshita ら 9 名中 8 番目: Determination of ABO genotype by real-time PCR using allele-specific primers. *Leg. Med.*, 14, 2012, 47-50, 査読有
DOI:10.1016/j.legalmed.2011.10.002
- ⑪ M. Ueki, J. Fujihara, T. Yasuda ら 8 名中 8 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, 2011, 1465-1472, 査読有
DOI:10.1002/elps.201100064
- ⑫ 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
- ⑬ H. Takeshita, T. Yasuda, M. Ueki ら 11 名中 11 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
- ⑭ J. Fujihara, H. Takeshita, T. Yasuda ら 5 名中 3 番目: Rapid measurement of deoxyribonuclease I activity with the use of microchip electrophoresis based on DNA degradation. *Anal. Biochem.*, 413, 2011, 78-79, 査読有
DOI:10.1016/j.ab.2011.02.011

[学会発表] (計 13 件)

- ① 飯田礼子, 安田年博: Identification of a novel transcriptional repressor, Rhith, involved in expression of human Mpv17-like protein, and its transcriptional regulation by FOXD3 and GABP. 第 85 回日本生化学会, 2012, 12, 16 福岡
- ② 木村かおり, 安田年博, 藤原純子ら 10 名中 2 番目: DNase II 遺伝子内プロモ-

ーター領域の SNP はプロモーター活性低下によって、血清 DNase II 活性を減少させる。日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会, 2012, 11, 8, 京都市

- ③ 藤原純子, 竹下治男, 安田年博ら 5 名中 5 番目: 脊椎動物 DNase I の生化学的性状はいくつかのアミノ酸変異により規定される。日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会, 2012, 11, 8, 京都市
- ④ 藤原純子, 飯田礼子, 安田年博ら 4 名中 4 番目: マイクロチップ電気泳動を用いた高感度迅速簡便な血清 DNase I 活性定量法。第 96 次日本法医学会学術全国集会, 2012, 6, 9, 浜松市
- ⑤ 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 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。

[図書] (計 5 件)

- ① 飯田礼子, 安田年博, 植木美鈴ら 8 名中 2 番目: 自己免疫疾患に係るヒト DNase I 遺伝子の分子論的基盤—全非同義置換型 SNP の集団調査と発現解析—。DNA 多型 第 20 巻, 270-274, 東洋書店, 2012.
- ② 藤原純子, 植木美鈴, 安田年博ら 9 名中 8 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。DNA 多型 第 19 巻, 287-293, 東洋書店, 2011.
- ③ 藤原純子, 竹下治男, 安田年博ら 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。DNA 多型 第 19 巻, 294-297, 東洋書店, 2011.

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

(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
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
竹下 治夫 (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・准教授
研究者番号: 4 0 3 2 4 1 5 7