様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ６ 月　 ６ 日現在

機関番号：１３４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2016
課題番号：２５４６０８６４

研究課題名（和文）年齢依存的転写因子を基軸とした年齢推定マーカーの検索とその法医学的応用

研究課題名（英文）Survey of age-estimation marker(s) based on the age-dependent transcription factors and its forensic applications

研究代表者
植木　美鈴（Ueki, Misuzu）

福井大学・学術研究院医学系部門・助手

研究者番号：００１６５６５６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：年齢推定マーカーを法医学的個人識別に活用するための基礎的研究を行い、以下の主な成果を得た。(1)年齢依存性M-LPはmtDNAの維持に関与し、ミトコンドリア不全から細胞を防御する役割を担う。(2)ヒトM-LP遺伝子発現にRhitが関与する。(3)M-LP遺伝子内非同義置換型SNPsには機能低下を惹起するfunctional SNPsが存在する。(4) Rhit欠損マウスは顕著な表現型を示さないこと、ヒト臓器におけるM-LPとRhit発現に逆相関関係がみられないことから、Rhit機能は他の転写因子によって補完された。(5)伸長を規定するCNVのスクリーニングに適した解析法を確立した。

研究成果の概要（英文）：The aims of this study were to confirm a molecular basis on utilization of age-estimation markers for forensic individualization; (1) Age-dependent M-LP gene, previously identified, is involved in the maintenance of mtDNA, thereby protects cells from mitochondrial dysfunction. (2) Expression of human M-LP is partly regulated by human homolog of Rhit identified in mice. (3) Among non-synonymous SNPs in the human Rhit gene there are several ones producing loss-of-function. (4) Rhit-knockout mice exhibited no unique phenotype, and no inverse relationship between the human Rhit and M-LP mRNA levels in various human tissues. These findings allow us to postulate that the Rhit might be functionally complemented by other factor(s). (5)Simple genotyping method that has considerable potential for screening of trait-related CNVs useful for forensic casework was developed. (6) Functional SNPs, possibly served as genetic risk factor for autoimmunity, in the human DNase family genes were identified.

研究分野：法医学

キーワード：個人識別　年齢推定　外見推定　年齢依存性生体分子　DNase family　SNP　遺伝的リスクファクター

１．研究開始当初の背景

近年、DNA 多型が法医実務に導入され個人識別精度の飛躍的向上がもたらされている。しかしながら、DNA 多型による個人識別では法医学的試料からの検査結果と該当者と想定される関係者からの検査結果との比較が不可欠であり、該当者と推定される関係者を限定することが個人識別検査の前提条件となる。現在のところ、個人識別検査の前提となる"該当者の絞込み"は法医鑑識科学分野において盲点であり、個人識別能向上のブレークスルーとなる解決すべき喫緊の案件となっている。他方、様々な法医学的試料からの該当者絞り込みに利用できる、年齢あるいは外見を推定しうるいわゆる"バイオマーカー"はほとんど知られていない。従って、該当者の年齢を推定しうる種々の年齢依存性生体分子あるいは遺伝子（年齢推定マーカー）を"該当者絞込み指標"に利用することを目的とする本研究は極めてユニークであり、個人識別検査の新たな飛躍に繋がることが期待される。

報告者らはプロテオーム・トランスクリプトーム解析等を用いて年齢特異的に消失・出現する年齢依存性生体分子・遺伝子に関する研究に取り組み、多種類の年齢依存性生体分子・遺伝子を同定している（*Med Ageing Dev* **113**, 135, 2000; *FEBS J* **274**, 3939, 2007 など)。中でも、年齢依存性生体分子として新規タンパク質である Mpv17-like protein (M-LP)を見出し（*J Biol Chem* **278**, 6301, 2003; *Exp Cell Res* **302**, 22, 2005 など)、さらに、その年齢依存性発現調節に関与する年齢依存的発現を示す新規な転写抑制因子である Rhit を同定した(*Mol Cell Biol* **30**, 2306, 2010；*Free Radical Biol Med* **54**, 1413, 2011)ことは特記できる。Rhit と M-LP の関係から鑑み、Rhit のような年齢依存的に機能する転写因子によって発現調節される遺伝子の産物は年齢依存性生体分子となることが期待される。これらに加え、異なる年齢依存性を示す種々の年齢依存性生体分子を組み合わせれば、法医学的試料から該当者の年齢を推定することが十分可能となる。さらに、外見を特徴付ける眼・毛髪・皮膚の色に関与する遺伝マーカーが検索されており、報告者らも日本人の眼の色を決める遺伝マーカーを解析している。このような外見に関与する遺伝子は法医学的試料から外観を推定する、いわゆる"外見推定マーカー"となり得る。

そこで、以上のような基礎的な研究成果に基づき、年齢推定マーカーを中心に、外見推定マーカーを加えた"該当者絞込み指標"の確立を図る本研究を着想した

２．研究の目的

本研究では、①年齢依存性生体分子の病態生理学的機能の解明、②年齢依存性転写因子 Rhit により転写制御される年齢依存性生体分子の同定、③年齢依存的発現を示す新規な転写因子の検索・同定とそれによって発現調節される新規な年齢依存性遺伝子の検索、④外見推定マーカーの法医学的実用化の検証、を主な目的とした。

具体的には、

(1)年齢依存性分子 M-LP の機能解析
(2) Rhit 及び M-LP の分子・病態遺伝学解析
(3) 転写抑制因子 Rhit の機能解析
(4) 身長を規定する遺伝子群の検索・同定
(5) DNase family 遺伝子の病態遺伝生化学的解析

を実施した。

３．研究の方法

(1) 年齢依存性分子 M-LP の機能解析

①ヒト正常腎細胞 HK-2 を用い、ヒト M-LP の相互作用分子同定のため免疫沈降法と LC-MS/MS 解析を、さらに、M-LP の細胞内局在を明らかにするため共焦点レーザー顕微鏡解析を行った。② mtDNA 損傷及び発現量を定量的 real-time PCR（Q-PCR）によって定量した。さらに RNAi による M-LP knockdown の効果を調べた。

(2) Rhit 及び M-LP の分子・病態遺伝学解析

①M-LP 遺伝子の上流域からイントロン１を網羅する一連の reporter gene を作成し、ヒト乳がん細胞 MCF-7 に遺伝子導入後、luc 活性を測定した。②Rhit 遺伝子内非同義置換型 SNPs（9 座位）について新たに開発した PCR-RFLP 法を利用した遺伝型判定法を用いて、アジア人、アフリカ人、白人など 16 集団（計 1752 名）から採取した DNA からそれぞれ遺伝型を判定した。さらに、各 SNP の minor allele に相当するアミノ酸置換型 Rhit 発現ベクターを HK-2 細胞に導入した後、細胞内 M-LPH 量を Western Blotting により解析した。③M-LP 遺伝子内非同義置換型 SNPs について、PolyPhen-2 を用いて機能低下を惹起する SNP を予測した。予測された 9 座位の SNPs について、同様に、遺伝型を集団調査した。

(3) 転写抑制因子 Rhit の機能解析

①従前の研究によって作製した C57BL/6CrSli マウス由来 *Rhit⁻/Rhit⁻*マウスを用いて、microarray 法による遺伝子発現解析、血液生化学的指標、病理組織学的知見等を wild-type と比較検討した。②様々な臓器が含まれる cDNA panel(BD Biosciences)を用いて、Q-PCR によって Rhit 及び M-LP mRNA を網羅的に定量した。

(4) 身長を規定する遺伝子群の検索・同定

①ゲノム DNA を鋳型として増幅した *ZNF80*、*LTBP1* および *ETV6* 遺伝子特異的な各配列を、pcDNA2.1 vector （Invitrogen）に挿入した。さらに、*ZNF80* 特異的配列および目的 CNV（*LTBP1* または *ETV6*）に特異的な配列をそれぞれ 1 コピーずつ含むキメラプラ

スミドを作製した。*LTBP1* CNV の解析に用いる *ZNF80* および *LTBP1* の検量線は、キメラプラスミド LTBP1-ZNF80 の希釈列を鋳型とした Q-PCR により作成した。同様に、*ETV6* CNV の解析にはキメラプラスミド ETV6-ZNF80 を使用した。2 倍体あたりの CNV コピー数は式［目的 CNV の増幅産物量/ZNF80 の増幅産物量× 2］によって算出した。②GHR 遺伝子内 SNP の遺伝型は新規に開発した PCR-RFLP 法により判定した。

(5) DNase family 遺伝子の病態遺伝学的解析

(2)項で示した異なる 16 集団について、新規に開発した PCR-RFLP 法によってそれぞれの SNPs の遺伝型を判定した。さらに、それぞれの DNase について、主要 haplotype に対応する cDNA を挿入した発現ベクターを作成し、site-directed mutagenesis によってそれぞれの SNPs の minor-allele に相当するアミノ酸置換型 DNase 発現ベクターを構築した。それぞれの発現ベクターを導入した COS-7 細胞中に発現した DNase 活性を single radial enzyme diffusion 法によって定量した。

４．研究成果

(1) 年齢依存性分子 M-LP の生理的機能解析（主要公表文献④）

従前の研究で同定したヒト年齢依存性 M-LP について、以下のことを見出した；1) M-LP の相互作用分子として、H2A histone family, member X などの DNA 損傷応答などに関与する 4 分子が同定された。2) M-LP は核に局在するほか、mtDNA と共局在する punctate foci としてミトコンドリアにも見出された。3) RNAi によって M-LP を knockdown すると、mtDNA 損傷が増加し、それに伴い mtDNA にコードされた遺伝子の発現が低下した。特に、mtDNA がコードする遺伝子の発現減少が認められ（**図１**）、対照細胞に比べて mtDNA 損傷を惹起する活性酸素誘導剤

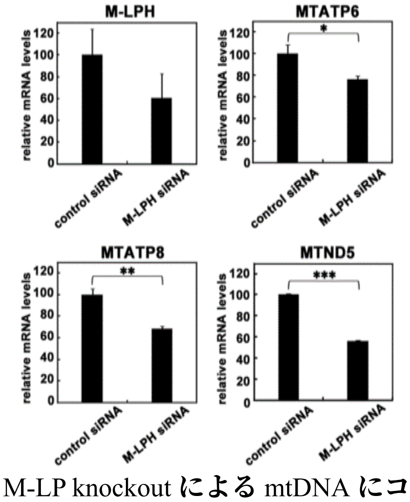

図１ M-LP knockout による mtDNA にコードされた遺伝子(MTATP6, MTATP8 及び MTHD5)の発現抑制

である antimycin A 処理後の活性酸素の増加やミトコンドリア膜電位の低下がより顕著であった。4) antimycin A 処理はミトコンドリアにおける M-LP foci の数とサイズを増加させた。特に、これら foci は mtDNA 損傷の修復に関与する DNA polymerase γ、DNA ligase III と共局在した。従って、これらの結果から、M-LP は mtDNA の維持に関与し、ミトコンドリア不全から細胞を防御する役割を担うものと考えられた。M-LP は年齢の増加とともに出現する年齢依存性を示し、mtDNA の維持に関与する生理的機能はアンチエイジングの観点からも合理的なものである。

(2) Rhit 及び M-LP の分子・病態遺伝学解析（主要公表論文⑪）

①ヒト Rhit の M-LP 遺伝子発現への関与

ヒト M-LP 遺伝子内イントロン 1 領域に二か所の Ttk 69K 結合サイト(Rhit の結合部位となる)を見出した。これら 2 か所の結合部位を欠失した reporter gene では転写活性が上昇することが認められた。従前に報告した、ヒト Rhit を knockdown すると M-LP 発現が亢進することと合わせ、Rhit はこれら Ttk 69K 結合サイトに結合し、M-LP 遺伝子発現を抑制する転写抑制因子としてヒトにおいても機能することが明らかとなった。

②Rhit 遺伝子内の非同義置換型 SNPs

Rhit の病態遺伝学的関与を明らかにする一助として、遺伝子内に座位する非同義置換型 SNPs に着目した。

Rhit は、Krüppel associated box (KRAB) ドメインと 8 個の C_2H_2 亜鉛フィンガーモチーフを有する。そこで、この機能に直接関与する KRAB ドメイン内または亜鉛フィンガーモチーフ内にアミノ酸置換を惹起するそれぞれ 3 座位および 6 座位の非同義置換型 SNPs を解析した。

各 SNPs の minor allele に対応するアミノ酸置換型 Rhit を正常ヒト腎上皮細胞に発現させた後、細胞内の M-LP を半定量したところ、亜鉛フィンガーモチーフ内に位置する p.Cys461Ser、p.Thr465Ala 及び p.Leu491Phe 変異体では細胞内の M-LP 量が増加した。これは Rhit の機能低下によって転写抑制が抑えられ、それによって M-LP の発現が亢進したと考えられた。従って、これら 3 座位の SNPs は Rhit の転写抑制活性を低下させる functional SNP であることが明らかとなった。なお、その他 6 座位の SNPs に対応する変異型では細胞内 M-LP 量に変動はなく、これら SNPs に相当するアミノ酸残基は活性に直接影響しないものと考えられた。さらに、今回確立した PCR-RFLP 判定法によって、異なる 16 集団におけるこれら SNPs の遺伝型分布を調査したところ、すべての集団で mono-allelic であった。このように、明らかにした functional SNPs はすべて遺伝的多様性が著しく乏しく、従って、ヒト

集団においてRhitの機能は十分保存されていると考えられた。

③M-LP遺伝子内の非同義置換型SNPs

PolyPhen-2によって機能への影響が予測されたM-LPH遺伝子内非同義置換型SNP（9座位）について、同様に、集団遺伝学的解析を行った。各SNPの遺伝子型を判定するため、新規なPCR-RFLP法を確立した。本判定法によって、3大人種を含む異なる16集団における遺伝型分布を調べたところ、すべてmono-allelicな分布を示した。従って、各SNPのminor allele frequencyは0.0003以下と算定され、これら非同義置換型SNPsについてM-LP遺伝子の遺伝的多様性は極めて乏しいことが明らかとなった。

(3) 転写抑制因子Rhitの機能解析

①Rhit欠損マウスの表現型解析

年齢依存性転写抑制因子 Rhit の機能を解明するため、従前の研究で作製した*Rhit⁻/Rhit⁻*マウスの表現型解析を行った。

一連の血液生化学的指標及び病理組織学的所見について、*Rhit⁻/Rhit⁻*マウスはwild-typeマウスに比較して顕著な相違は認められず、さらにおよそ 12 月齢までの成長・発達、妊性などについて、*Rhit⁻/Rhit⁻*マウスにはwild-type マウスと異なる顕著な所見は見られなかった。次いで、microarray 法によってmRNA 発現を網羅的に検討したところ、wild-type マウスと比較して、少なくとも、2週齢、5週齢及び12月齢由来腎および精巣では顕著な発現上昇、降下を示す遺伝子は見出されなかった。このように*Rhit⁻/Rhit⁻*マウスには wild-type と比較して顕著に異なる表現型は見られず、従ってRhitの機能は他の転写抑制因子によって補完されているものと考えられた。なお、転写因子について、顕著な発現上昇、降下を示す遺伝子は見出されなかった。

②ヒトRhit及びM-LPの臓器分布

Rhit および M-LP のヒト臓器におけるmRNA分布を調べたところ、Rhitは消化系を除いてユビキタスに分布し、他方M-LPは腎、肝、筋、脳など高いミトコンドリア代謝がみられる臓器に多く分布していた。このように、両者には予測された逆相関関係は見られず、Rhit が高く発現している部位において M-LPの高発現が認められた。従って、ヒトにおいては、発現を亢進する転写因子がM-LP遺伝子発現に関与していることが示唆された（主要公表論文⑪）。

(4) 身長を規定する遺伝子群の検索・同定

従前の研究において、High mobility group-A2 (*HMGA2*)遺伝子は"身長"を規定する外見推定マーカーとして活用しうる遺伝子であることを確認した。本研究では、身長との相関を示す遺伝子群を検索した。

①身長との相関を示すコピー数多型（CNV）の新規判定法の開発と法医学的応用

近年、身長や体重などの身体的特徴と相関する CNV が多数報告され、法医学的個人識別への応用が期待されている。しかしながら、従来の CNV 型の判定法には再現性や正確性に問題があることや、コピー数既知のサンプルを必要とするなどの理由から汎用されるには至っていない。そこで、法医学的に有用なCNVのスクリーニングを目的としQ-PCRによる簡便な CNV 型判定法を開発した。本法の特徴は、目的とする CNV を有する遺伝子および単一コピー遺伝子（*ZNF80*）に特異的な配列をそれぞれ１コピーずつ含むキメラプラスミドを作製し、これを内部標準として検量線を作成する点にある。リファレンス遺伝子*ZNF80*と目的CNVの増幅効率に大きな相違は無く、適切な正規化と正確な判定が可能であり、調製したプラスミド混合物を用いて CNV の模擬分析をおこなったところ、正確なコピー数の算出が可能であることが確認できた。従って、本法は、法医学的に有用な CNV のスクリーニングに十分活用できるものと考えられた。

今回、身長との相関が示唆される*LTBP1*および *ETV6* 遺伝子領域内CNVに着目し、日本人集団について*LTBP1* および*ETV6* のCNV型判定を行った。しかしながら、両CNVとも身長との間に有意な相関は認められず、より大きな集団での検討が必要である（主要公表論文②）。

②Growth hormone receptor gene (*GHR*)遺伝子

成長に関与するGHR遺伝子内SNP (rs6180:A/C))に着目し、日本人集団について身長との相関を調べた。身長との有意な相関は認められなかったが、Aアリルは心重量、左心室重量、右腎重量、左腎重量、右肺重量を有意に増加させることが明らかとなった。

(5) DNase family 遺伝子の病態遺伝学的解析

報告者らは、従前の研究で、DNase Iが年齢依存的な活性変動することを報告した。これに関連し、内在性または外来DNAを分解・除去するDNase Iを含めたDNase familyは生体内の恒常性維持に寄与しており、その活性減弱・消失は自己免疫疾患発症等に関与することが示唆されてきた。そこで、本研究では、DNase Iを含めたDNase familyの病態遺伝学的関与を明らかにするための一助として、活性減弱・消失を惹起する可能性がある遺伝子内の非同義置換型SNPsに着目して、その遺伝型－活性相関等を解析した

①自己免疫疾患等に関わるDNase I, I-like 3 (1L3)およびII遺伝子

自己免疫疾患発症に係るヒトDNase familyとしてDNase I、IIおよびI-like 3遺伝子について、活性の減弱・消失をきたす

functional SNPs を検索するため、これら遺伝子内に座位する全ての非同義置換型 SNPs（61、35 及び 41 在位）について functionality および遺伝的多様性を精査した。その結果、アミノ酸置換による活性への影響の観点から、SNPs は活性変動を生じない“SNPs not affecting the activity”、活性上昇を生じる“SNPs elevating the activity”、活性減弱を生じる“SNPs reducing the activity”、及び活性を消失する“SNPs abolishing the activity”に分類できた。中でも“SNPs abolishing the activity”は loss-of-function 型酵素を産生する functional SNPs であり、それぞれ 9、4 及び 5 座位の SNPs が同定された。これら functional SNPs について、3 大人種を含む異なる 16 集団において、loss-of-function 型酵素を産生する minor allele は見出せず、すべて mono-allelic な遺伝型分布を示した。従って、これら loss-of-function 型酵素を産生する functional SNPs は、遺伝的多様性は極めて乏しいものの、自己免疫疾患の遺伝的リスクファクターとなることが明らかとなった。さらに、SNP のタンパク機能への影響を予測する PolyPhen-2 は少なくとも DNase family 遺伝子における活性の減弱・消失をきたす functional SNPs の予測に有効なツールとなることが検証された（主要公表論文③, ⑧, ⑨)。

②DNase 1L2 遺伝子

角化細胞の最終分化過程に関与する DNase I-like 2 (1L2)の活性低下が尋常性乾癬などに見られる不全角化病変を惹起することが示唆されている。そこで、DNase 1L2 の *in vivo* 活性の低下を引き起こす functional SNPs は不全角化病変発症のリスクファクターになると想定される。本研究では、DNase 1L2 について、機能に影響する可能性のある全非同義置換型 SNP35 座位に着目し、多集団における SNP 分布及び酵素学的性状を解析した。

3 大人種を含む 16 集団において、35 SNPs の遺伝型分布は全て mono-allelic であった。従って、非同義置換を起こす DNase 1L2 遺伝子内 SNP には顕著な遺伝多様性は見られないことが明らかとなった。さらに、各 SNP の minor allele に対応する変異型の酵素活性から、上述の DNase family 遺伝子と同様に、4 タイプの SNPs に分類できた（**図 2**）。特に、35SNPs のうち 12SNPs が functional SNPs であり、尋常性乾癬など不全角化病変のリスクファクターとなることが明らかになった；9SNPs (p.Asn28Asp, p.Arg62term, p.Asp63Asn, p.His82Gln, p.Lys133Asn, p.Leu168Leu, p.Leu183Pro, p.Asp187Asn)では酵素活性の消失が、3SNPs (p.Arg221his, p.Val268Met, p.Gln279Glu)では活性の顕著な低下が認められた。

従って、functional SNP となる非同義置換型 SNP について、*in vivo* 活性が保持されるよう

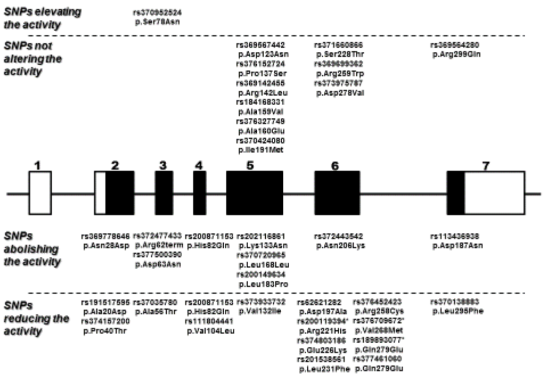

図 2　DNase 1L2 遺伝子における非同義置換型 SNPs

にヒト集団において分布が著しく偏っているが、これら minor allele は不全角化のリスクファクターになることが明らかとなった（主要公表論文①，⑦)。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　18　件）

①M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda ら 10 名中 1 番目: Survey of single-nucleotide polymorphisms in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 2 producing loss of function potentially implicated in the pathogenesis of parakeratosis. PLOS ONE, 2017, in press, 査読有

②M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら 5 名中 1 番目: Simple screening method for copy number variations associated with physical features. Legal Med., 2017, in press, 査読有 DOI: 10.1016/j.legalmed.2017.01.006

③M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda ら 6 名中 1 番目: Functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes encoding the human deoxyribonuclease (DNase) family potentially relevant to autoimmunity. Immunol. Invest., 45, 406-419, 2015, 査読有 DOI: 10.31009/08820139.2016.1157813

④R. Iida, M. Ueki, T. Yasuda: Identification of interacting partners of human Mpv17-like protein with a mitigating effect of mitochondrial dysfunction through mtDNA damage. Free Radical Biol. Med., 87, 336-334, 2015, 査読有 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.201507.008

⑤J.Fujihara, T. Yasuda, M. Ueki ら 8 名中 4 番目: Global analysis of genetic variations in a 56-bp variable number of tandem repeat polymorphisms within the human deoxyribonuclease I gene. Legal Med., 17, 283-286, 2015, 査読有 DOI; 10.1016/j.legalmed.2015.01.005

⑥K. Kimura, T. Yasuda, M. Ueki ら 5 名中 4 番目: Distribution of the rs3136794 polymorphism of the DNA Polymerase beta gene involved in the base excision repair

pathway in world-wide population. Indian J. Clin. Biochem., 30, 445-448, 2015, **査読有** DOI: 10.1007/s12291-015-0476-2

⑦M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda **ら 10 名中 1 番目**: Identification of functional SNPs potentially served as a genetic risk factor for the pathogenesis of parakeratosis in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 2 (DNase 1L2) implicated in terminal differentiation of keratinocytes. Gene, 561, 15-22, 2015, **査読有** DOI:10.1016/j.gene.2015.01.006

⑧M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda **ら 7 名中 1 番目**: Identification of the functional alleles of the nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms potentially implicated in autoimmunity in the human deoxyribonuclease I gene. DNA Cell Biol, 33, 492–502, 2014, **査読有** DOI:10.1089/dna.2014.2368

⑨M. Ueki, R. Iida, Y. Kominato **ら 10 名中 1 番目**: Evaluation of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes encoding human deoxyribonuclease I and I-like 3 as a functional SNP potentially implicated in autoimmunity. FEBS J., 281, 376–390, 2014, **査読有**, DOI: 10.1111/febs.12608

⑩M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda **ら 6 名中 1 番目**: Evaluation of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 1, possibly implicated in the blocking of endocytosis-mediated foreign gene transfer. DNA Cell Biol, 33, 79-87, 2014, **査読有** DOI: 10.1089/dna.2013.2248

⑪R. Iida, M. Ueki, T. Yasuda **ら 2 名中 2 番目**: Three non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the RhitH gene cause reduction of the repression activity that leads to up-regulation of M-LPH, a participant in mitochondrial function. BioResearch Open Access, 2, 440–447, 2013, **査読有** DOI: 10.1089/biores.2013.0042

⑫M. Ueki, R. Iida, T. Yasuda **ら 7 名中 1 番目**: Seven non-synonymous single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the gene encoding human deoxyribonuclease II may serve as a functional SNP potentially implicated in autoimmune dysfunction. Electrophoresis, 34, 2013, 3361–3369,**査読有** DOI: 10.1001/elps.201200415

⑬M. Ueki, H. Takeshita, T. Yasuda **ら 6 名中 1 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, 456-462, 2013, **査読有** DOI: 10.1002/elps.201200415

〔学会発表〕（計　12　件）

①**安田年博、飯田礼子、植木美鈴ら 5 名中 3 番目: ヒト年齢依存性生体分子 M-LP の機能解析. 第 100 次日本法医学会学術全国集会, 2016, 6, 17 品川区立総合区民会館（東京都品川区）**

②**飯田礼子、安田年博、植木美鈴ら 6 名中 3 番目: 法医学的個人識別に有用な CNV のスクリーニング. 日本 DNA 多型学会第 25 回学術集会, 2016,12, 1 東京大学大気海洋研究所（千葉県柏市）**

③K.Kimura, M.Ueki, T. Yasuda **ら 10 名中 2 番目**: Genetic and expression analysis of all the nonsynonymous and autoimmunity-related SNPs in the human deoxyribonuclease II gene. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine, 2014, 6, 16 **福岡国際会議場（福岡県福岡市）**

④**飯田礼子、安田年博、植木美鈴ら 6 名中 3 番目**: Genetic analysis of single nucleotide polymorphisms in exons of the human RhitH gene and their effect on its activity as a transcription repressor. **第 86 回日本生化学会大会, 2013, 9,12 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）**

〔図書〕（計　2　件）

①**木村かおり, 安田年博, 植木美鈴ら 10 名中 4 番目：ヒト 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. DNA 多型 第 21 巻, 134-140, 東洋書店, 2013.**

６．研究組織

(1)研究代表者

植木　美鈴（UEKI Misuzu）
福井大学・学術研究院医学系部門・助手
研究者番号：00165656

(2)連携研究者

安田　年博（YASUDA Toshihiro）
福井大学・学術研究院医学系部門・教授
研究者番号：00165656
飯田　礼子（IIDA　Reiko）
福井大学・学術研究院医学系部門・准教授
研究者番号：40139788
小湊　慶彦（KOMINATO Yoshihiko）
群馬大学・医学系研究科・教授
研究者番号：30205512