

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460881

研究課題名(和文) 指紋の総隆線数に関する遺伝子多型同定を目的とした2つのアプローチ

研究課題名(英文) Two approaches for identification of SNPs associated with ridge counts of human fingerprint.

## 研究代表者

副島 美貴子 (Soejima, Mikiko)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：80279140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：人の指紋は現在も有用な個人識別マーカーである。当該研究では、多因子遺伝形質であることが示唆されている十手指の隆線の総数である総隆線数に関する遺伝的背景を理解することを目的とし、2つのアプローチ法による解析を計画した。総隆線数が多い群と少ない群を対象とした全ゲノム多型解析の結果から総隆線数との関連が上位に位置する多型について、非対象サンプルの型判定をおこない統計解析をおこなったが、統計的に有意な多型は検出できなかった。さらに、指紋に異常を伴う疾患の原因遺伝子の多型解析からも総隆線数との関係を示す多型は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Fingerprint is still powerful tool of personal identification. To understand the genetic background of the determination of the total ridge counts that is supposed to be a multifactorial genetic trait, we explored two approaches. Although we examined the SNPs that are highly placed on genome-wide SNPs lists in association with the total ridge counts by using "large" and "small" number groups on the samples with middle number groups, we could not get any SNPs with statistically significant. In addition, the analysis of SNPs of the causal genes of the diseases that represents fingerprint abnormality revealed no candidate polymorphisms.

研究分野：社会医学・法医学

キーワード：指紋 隆線数 多因子遺伝 SNPs 関連解析

### 1. 研究開始当初の背景

人の指紋は「万人不同、終生不変」という特徴から、犯罪捜査、大規模災害における被害者の身元確認、生体認証などの個人識別に広く用いられており、その有用性は現在でもなお変わることがない。十指の指紋の隆線数の総和である「総隆線数」は、弓状紋、蹄状紋、渦状紋といった紋様パターン以上に遺伝性が強く、遺伝の関与を示す係数である遺伝率は0.9程度と身長よりも高いとされ、多くの遺伝子が関与する、いわゆる多因子遺伝形質として知られている。またこれまでの研究から、総隆線数には性差があり、男性の方が女性よりも10~20程度多いこと、紋様については集団間差があることが分かっている(文献、)。しかしながら、現在までのところ、どの位の数の、どのような遺伝子群、あるいは遺伝子多型が総隆線数に関与しているのかは明らかにされていない。

一方、近年ヒトの全ゲノム配列が決定され、網羅的な遺伝子多型解析も比較的容易に出来るようになってきた。こうした背景から我々は、ボランティアを募り、男性約700人、女性約300人から指紋を採取し、ゲノムDNAを抽出し、総隆線数の極端に多い群と少ない群、男性は75名、女性は24名について約50~60万SNPs(single nucleotide polymorphisms)のDNAマイクロアレイ(ゲノムワイドSNPsアレイ)による解析を実施し、総隆線数あるいは紋様パターンとの関連解析をおこなった。その結果、総隆線数への影響が疑われる候補SNPsがいくつか同定されたものの、統計的に有意な値は得られなかった。その理由は、個々の多型の効果が小さいためであると考えられた。したがって検出力を上げるためにはサンプル数を数倍以上増やす必要があるが、小規模な研究グループでは困難であると考えた。

### 2. 研究の目的

上記のように、日本人集団における多因子遺伝形質であるとされている総隆線数あるいは紋様パターンの決定に関与する遺伝子多型群とその組み合わせであるハプロタイプを同定し、どのような働きをもつ遺伝子がどの程度の数関与しているのかを明らかにし、それぞれの多型によってもたらされる機能的差異を明らかにすること、同定した多型が局在する遺伝子群の機能を解明することにより指紋形成の遺伝的メカニズムを解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究計画の内容は、実施に先立ち、久留米大学倫理委員会へ実施計画を提出し、承認を得た。

A. これまでの総隆線数の多い群と少ない群のゲノムワイドSNPs解析で得られた候補遺伝子多型を「中くらいの総隆線数の群」について調べ、隆線数との関連を有する多型を見出す方法、B. 無指紋あるいは指紋に異常を呈する疾患である、先天性指紋欠如症、ネーグリ症候群、網状色素性皮膚症の原因遺伝子(文献、)群の多型の中には隆線数や紋様形成に関与するものが存在する可能性が考えられることから、データベースを用いSNPsのみならずCNV(コピー数多型、copy number variations)をピックアップし、多型解析をおこなう方法の2つのアプローチで研究を実施した(図1)。

これらの2つのアプローチにより隆線数や紋様パターン形成を担う多型を同定し、その産物の多型による機能差を調べる。

(1)ゲノムワイドSNPs解析で得られた候補遺伝子多型の、「中くらいの総隆線数の群」についての解析

#### 試料

ゲノムワイドSNPs解析の非対象ゲノムサンプル(「中くらいの総隆線数の群」)

#### 多型解析

rs943842, rs4878617, rs9382471, rs9303634, rs1511196, rs9382471, rs10098260, rs7150478, rs10786132, rs2063483, rs3013595, rs2198652, rs16999999, rs10498828 について、TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific)と、FastStart Universal Probe Master (Roche)あるいはTaqMan Genotyping Master Mix (Thermo Fisher Scientific)を用い、TaqMan probe法に基づく多型解析をおこなった。リアルタイムPCRは、LC480II (Roche)あるいはMx3000P (Agilent Technologies)により、95°C 10分の熱変性後、95°C 15秒、58~65°C 45秒の45サイクルの反応をおこない、各サイクルで蛍光を取得した。得られた結果から、アディティブモデル、優性モデルの2つのモデルを想定し、ソフトウェアを用いて、それぞれの遺伝子多型の総隆線数間の関連を調べた。

(2)無指紋あるいは指紋に異常を呈する疾患である、先天性指紋欠如症、ネーグリ症候群、網状色素性皮膚症の原因遺伝子群の多型解析

#### 試料

ゲノムワイド SNPs 解析の対象、及び非対象サンプル

#### 多型解析

先天性指紋欠如症 (Adermatoglyphia) の原因遺伝子である SMARCAD1、ネーグリ症候群、網状色素性皮膚病等無指紋や指紋に異常を呈する疾患で変異が報告されている keratin 14 に同定され、dbSNP に登録されているもののうち、HapMap 上で MAF (minor allele frequency) の高い多型を選定し、さらに、これらの中で連鎖を考慮し tag となるような SNPs のみを抽出した。さらに、keratin 14 については、CNV が報告されており、これについても多型解析をおこなった。

rs9915113, rs8336 ( SMARCAD1 内の SNPs ), rs7439869, rs13142645, rs2306802, rs13733400, rs2632412, rs728989, rs17309887, rs4693381 ( keratin 14 内の SNPs ) と、keratin 14 内の CNV である Hs04469931\_cm について、TaqMan SNP Genotyping Assays と、FastStart Universal Probe Master を用い、TaqMan probe 法に基づく多型解析をおこなった。リアルタイム PCR は、LC480II あるいは Mx3000P により、95°C 10 分の熱変性後、95°C 15 秒、58~60°C 45 秒の 45 サイクルの反応をおこない、各サイクルで蛍光を取得した。得られた結果から、アディティブモデル、優性モデルの 2 つのモデルを想定し、ソフトウェアを用いて、それぞれの遺伝子多型の総隆線数間の関連を調べた。

( 3 ) 総隆線数が少ない群についての keratin 14 遺伝子の DNA シークエンス解析  
試料

総隆線数が少ないサンプル

#### 多型解析

keratin 14 の全長約 4.5 kb について、7 つの領域に分けて PCR 増幅をおこない、PCR プライマーを用いてシークエンス解析をおこなった。PCR は、GoTaq® Hot Start Polymerase (Promega) を用い、95°C 3 分の熱変性後、95°C 30 秒、60°C 30 秒、72°C 1 分の 35 サイクルの温度条件で実施した。シークエンス解析は、BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific) 及び 310 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific) によりおこなった。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) ゲノムワイド SNPs 解析で得られた候補遺伝子多型の、「中くらいの総隆線数の群」についての解析

総隆線数が極端に多いあるいは少ない日本人サンプルの結果を比較して抽出されたが、総隆線数との関係が有意ではなかったゲノム中に散在する SNPs について、それ以外のサンプルのデータを加えて関連解析をおこなったが、14 SNPs のいずれの多型も、アディティブモデル、優性モデルの両方の解析で、総隆線数や紋様パターンとの関係は強められなかった。

( 2 ) 無指紋あるいは指紋に異常を呈する疾患である、先天性指紋欠如症、ネーグリ症候群、網状色素性皮膚症の原因遺伝子群の多型解析

SMARCAD1 と keratin 14 内に報告されており、MAF が十分高い 10 SNPs と、keratin 14 の 1 つの CNV 多型について、全サンプルについて多型解析をおこない、総隆線数と紋様パターンとの関連を調べたが、アディティブモデル、優性モデルの両方の解析で、総隆線数や紋様パターンと有意に関連する多型を検出できなかった。

( 3 ) 総隆線数が少ない群についての keratin 14 遺伝子の DNA シークエンス解析  
keratin 14 遺伝子の約 4.5 kb の領域に、総隆線数と紋様パターンとの関連を示す多型は検出できなかった。

( 4 ) 考察と今後の展望

研究期間内に、隆線数や紋様パターンの形成と有意に関連を有する遺伝子多型を見出すことが出来なかった。その理由としては、これらに關与する遺伝子が予想以上に多く、総隆線数の極端な群の比較で用いたサンプルが少なく、候補遺伝子をリストアップできていなかった可能性が考えられる。さらに、指紋に異常を呈する疾患の原因遺伝子にも、全ての多型を解析した訳ではないが關与する多型が認められなかったことから、指紋の隆線数や紋様パターンの多様性を決めている遺伝子は指紋に異常をきたす疾患の原因遺伝子ではない可能性もある。多因子遺伝形質には、エピジェネティックな修飾も影響しているものと考えられ、予想以上に個々の多型の遺伝的な影響は小さいのかもしれない。残念ながら、解析サンプルを数倍から数十倍に増やす、あるいは他の新たな戦略を採用する必要のあるものとする。

<引用文献>

岩本光雄、指紋 霊長類進化の軌跡、NHK  
ブックス、昭和 48 年

Hawthorne, M. R., Fingerprints,  
Analysis and understanding, CRC Press,  
2009

Burger, B. et al., The immigration delay  
disease: adermatoglyphia-inherited  
absence of epidermal ridges. J. Am. Acad.  
Derm. 64: 974-980, 2011

Lugassy, J. et al.,  
Naegeli-Franceschetti-Jadassohn  
syndrome and dermatopathia  
pigmentosa reticularis: two allelic  
ectodermal dysplasias caused by  
dominant mutations in KRT14. Am. J.  
Hum. Genet. 79: 724-730, 2006

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Soejima M, Sugita Y, Koda Y. An  
autopsy case of subarachnoid  
hemorrhage due to ruptured cerebral  
aneurysm associated with polycystic  
kidney disease caused by a novel PKD1  
mutation. Forensic Sci Int. 査読有, 242,  
e18-21, 2014

doi: 10.1016/j.forsciint.2014.06.029.

Soejima M, Sagata N, Komatsu N,  
Sasada T, Kawaguchi A, Itoh K, Koda Y.  
Genetic factors associated with serum  
haptoglobin level in a Japanese  
population. Clin Chim Acta. 査読有, 433,  
54-7, 2014.

doi: 10.1016/j.cca.2014.02.029.

[学会発表](計8件)

副島美貴子、血清ハプトグロビン濃度に関  
与する遺伝子多型に働く自然選択の可能  
性、第 99 次日本法医学会学術全国集会、  
2015 年 6 月 10 日~12 日、高知市文化プ  
ラザ かるぼーと、高知県高知市

Soejima M, An autopsy case of  
subarachnoid hemorrhage due to  
ruptured cerebral aneurysm associated  
with polycystic kidney disease caused by  
a novel PKD1 mutation, 9th  
International Symposium on Advances in  
Legal Medicine (ISALM)-the 98th  
Congress of the Japanese Society of Legal  
Medicine, June 16-20, 2014, Fukuoka  
International Congress Center, Fukuoka,

Japan.

副島美貴子、日本人集団におけるハプトグ  
ロビン(HP)遺伝子多型と血清 HP 濃度の関  
連、第 97 次日本法医学会学術全国集会、  
2013 年 6 月 26~28 日、ロイトン札幌、北  
海道札幌市

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等  
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/foren/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

副島 美貴子 (SOEJIMA Mikiko)  
久留米大学・医学部・講師  
研究者番号：80279140

(2)研究分担者

神田 芳郎 (KODA Yoshiro)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：90231307