

【第130回生涯教育講座】

法医個人識別とは：HMGA2, LHX3-QSOX2 及び IGF1 遺伝子多型における日本人身長・臓器重量との関連性および民族差異について

たけ した はる お ふじ はら じゅん こ
竹 下 治 男 藤 原 純 子
き むら
木 村 かおり

キーワード：HMGA2, LHX3-QSOX2, IGF1, 身長臓器重量相関,
遺伝子多型, 民族差異

法医個人識別とは

生体、ご遺体またはその一部について、誰であるか、誰に由来するか、いわゆる個人を特定することを個人識別という。特に、ご遺体に関して、身元の確認されない死体、バラバラ死体、腐敗死体、大規模災害死体（航空機事故や大地震）などの個人の特定（身元の確認）が法医学には要請される。また、犯罪現場に遺留された血痕など人体由来試料が誰に由来するかを明らかにすることによって関係者を特定することができる。

犯罪や災害などに関連した証拠物件、特に人体由来試料の医学的検査は極めて重要な法医学業務である。これを法医学的物体検査という。ご遺体、組織片、血液や体液とその斑痕、毛髪など人体由来試料が検査試料であり、特に、これら試料が誰に由来するのか、個人識別が最も要請される。一方、個人識別ができるのは法医学だけである。実

際の検査に携わることはあまりないとしても、医師としての、個人識別の概要は知らなければならない。個人識別には、様々なツールが利用できるが、基本的には、個人識別は遺伝マーカー（血液型やDNA多型）検査の結果によって実施される。遺伝マーカーは「万人不同」かつ「終生不変」であり、遺伝学的に確立したものである。さらに、様々な人体由来試料から容易に遺伝マーカー検査が可能となっている（DNAが採取できれば、多くの遺伝マーカーが検査できる）。実際には、ご遺体、様々な人体由来の試料（血痕、体液斑など）から遺伝マーカーを検査して、該当者と思われる個人の遺伝マーカーとを比較することによって、個人の識別や身元の確認が行われる（本人ならば、調べた遺伝マーカーの検査結果は一致する）。個人識別では、遺伝マーカー検査が最も有効で、精度が高い。個人識別は、試料から検査された遺伝マーカーについて同じ表現型・遺伝型を持つ個人を集団から絞り込んでいく過程であり、ご遺体や検査試料から判定した遺伝マーカーの表現型・遺伝型が該当者のものと一致するかどうか評価する。

Haruo TAKESHITA et al.

島根大学医学部法医学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部法医学講座

このため、検査の精度を向上させるため多種類の遺伝マーカーの検査が必要となる。なお、該当者を特定するだけでなく、該当しない人を該当者として誤認することを避けることも重要である。ある遺伝子座位において異なる2種類以上の対立遺伝子が存在し、かつ頻度の低い方でも出現頻度が1%以上である現象を遺伝的多型という。多型性を示す形質のことを遺伝的多型形質とよぶ。特定の遺伝子に関して、塩基配列の異なる対立遺伝子のある遺伝子座位において異なる2種類以上の対立遺伝子が存在し、かつ頻度の低い方でも出現頻度が1%以上である現象を遺伝的多型という。多型性を示す形質のことを遺伝的多型形質とよぶ。特定の遺伝子に関して、塩基配列の異なる対立遺伝子の組み合わせによって幾つかの遺伝型または表現型に分類することができる。従来から、遺伝的多型形質として血液型が知られており、それぞれ幾つかの異なる表現型に分類できる(表現型多型)。特定の遺伝子領域および遺伝子外領域を問わず、特定のゲノム DNA 上座位における塩基配列の変化に基づく多型である DNA 多型が見出されている。それぞれの座位には塩基配列の異なる多種類の対立遺伝子が存在し、その組み合わせによって多数の異なる遺伝子型が生じる。血液型とは血液成分にみられる表現型多型形質の相称である。その分布、性状などによって、赤血球抗原型、白血球抗原型、血小板抗原型、血清型および酵素型の大きく5つに分類されている。一方最近では、DNA 型多型も主流である。司法上の諸問題に関して、特別の専門的(医学的)知識・経験・技能に基づいて事実の証明、判断、確定を行うことを鑑定とよぶ。その中で、特に DNA 型多型情報に基づく鑑定を DNA 鑑定とよぶ。ゲノム DNA 上の特定の部位における塩基配列の相違に基づく対

立遺伝子の存在に起因する多型を DNA 型とよび、それぞれの座位は多種類の遺伝型として分類できる。DNA 型となる座位は極めて多種存在する。DNA 型検査に基づく個人識別の精度は極めて高く、DNA 型検査が個人識別には主に使用されている。遺伝マーカーとしての DNA 多型による個人識別検査も DNA 鑑定のひとつである。

昨今の犯罪の悪質・巧妙化に伴って、法医学鑑識科学分野において、被疑者や被害者などを特定する上で個人識別精度の向上が益々要請されている。近年の分子生物学領域の進歩に立脚した DNA 多型の発見・法医学実務への導入によって個人識別精度の飛躍的向上がもたらされている。他方、解剖体からの個人識別において、いまだに利用しうる指標となるものは限られているのが実情である。解剖学的形態学的指標の利用だけでは、個人識別に限界があることはいうまでもない。さらに、現在まで、法医学解剖における死体、血液などの体液あるいはその斑痕について、由来する個人を推定または決定できるファクターは少ないのが現状である。そこで、極めて最近では、様々な遺伝子多型と身長などの人体特徴との相関を利用することによる個人識別が普及しつつある。

はじめに

これまで DNA 多型(SNPs 等)の違いに基づく、疾患素因や中毒代謝に関わる様々な遺伝的多型に関する研究を推進してきた¹⁻¹²⁾。

その途上で法医解剖時のデータを用いた trait と SNPs に関する調査も行っている¹³⁾。

Genome-wide association studies により約50の遺伝子多型が身長と関連することが示唆されている¹⁴⁾。胎生期の成長に関与する high mobility group-A2 (HMGA2) 遺伝子内や、LIM

homeobox 3 (LHX3)-quiescin Q6 sulfhydryl oxidase 2 (QSOX2) および insulin-like growth factor 1 (IGF1) 内の SNPs は身長との関連が報告されており、我々も日本人についての精査を行ってきた¹⁵⁾。今回、HMGA2, LHX3-QSOX2 及び IGF1 遺伝子内各計 6 SNPs と日本人集団の身長との関連についてさらに例数を増やして調査を行い、また、身長以外の臓器重量についても同様に関連があるかを予備的に調べた。

材料と方法

島根大学における日本人剖検例200名(男性130, 女性70; 平均年齢 57.5歳; 平均身長 160.1 cm) 及びその他, 韓国人, モンゴル人, チベット人, スリランカ人, トルコ人, ドイツ人, 南アフリカコーサ人およびナミビアオバンボス人(計約800人)のDNAを用いた。本研究に関して、島根大学医の倫理委員会の承認を得た。

それぞれの SNP 遺伝子型は PCR-RFLP 法により判定した。さらに、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、遺伝子型とその相関を検証した。

結果と考察

LHX3-QSOX2 内 SNP (rs12338076) と IGF1 内の SNPs (rs1457595; rs17032362) は、今回調査した日本人では身長と有意な関連がみられなかった。次に、これら SNPs の頻度分布調査の結果、rs12338076 ではアジア人とコーカシア人でAアリル優位、アフリカ人ではCアリル優位であった。rs1457595 は全民族でCアリル優位であった。rs17032362 はアジア人ではGアリル優位であったが、コーカシア人、アフリカ人では全てAアリル優位であった。今回調査した日本人集団では SNPs と身長に有意な関連は見られず、少なくともこれら SNPs の身長に対する遺伝的寄与は小さいものであると考えられた。さらに、これら身長関連 SNPs (rs12338076 および rs17032362) の分布には民族差異が見られることが明らかとなった。

コーカシア人で有意相関の認められた rs1047275 のみならず日本人においては rs7968902 にも身長との有意な関連がみられた。

また、身長のみならず、rs1047275 では右腎臓重量(図1)、rs7968902 では脳重量にも有意な関連が認められた(図2)。rs12338076 (LHX3-

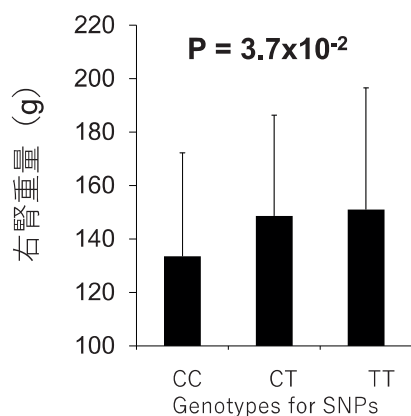


図1. rs1047275 と臓器重量相関

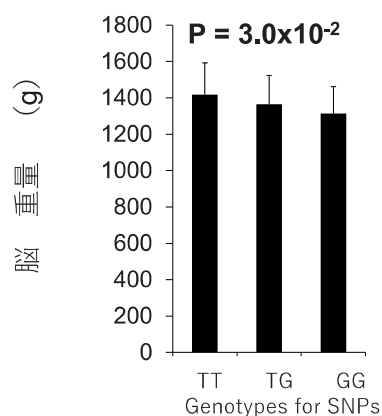


図2. rs7968902 と臓器重量相関

QSOX2) と rs1457595 rs17032362 (IGF1) は、日本人では身長と有意な関連がみられず、HMGA2 遺伝子多型で見られたような各種臓器重量との有意な相関性も認められなかった。

我々は、既に、Growth hormone receptor (GHR) 遺伝子における SNP (rs6180) と臓器重量との関連を精査している¹³⁾。GHR は Cytokine receptor superfamily に属する成長ホルモンに対する受容体である。GHR 遺伝子に存在する非同義置換型 SNPs のうち、rs6180 (Ile544Leu; 1630 A>C) のみが多型性を有する。そこで、今回同様に解剖に付された DNA について、rs6180 の遺伝子型を判定し、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、その相関を検証した。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。これより、

GHR に座位する rs6180 と臓器重量などの計測値との相関が初めて明らかになっている。今回の HMGA2 と臓器重量の有意な相関報告は、rs6180 の既報の結果と同様であり、今後もこのような遺伝子多型と臓器重量の相関解析を幅広く行うことが、新たな個人識別ファクターの増大を招来し、精度の高い個人識別へと繋がっていくものと期待される。

最後に我々がこれまでに調べた LHX3-QSOX2 と IGF1 SNPs のアレル頻度の多集団間比較および HMGA2 内 3 SNPs のアレル頻度の多集団間比較をそれぞれ示す (図3および図4)。各民族間におけるダイバーシティーも存在することが分かり、各種関連解析には民族差異も考慮すべきである。

DNA 多型解析は法医学における個人識別に関与するものであると同時に、今後はさらに DNA 多型とそのほかの法医学的パラメーターとの相関を調べることによって、幅広い医学領域にも貢献できるのではと考えられる。

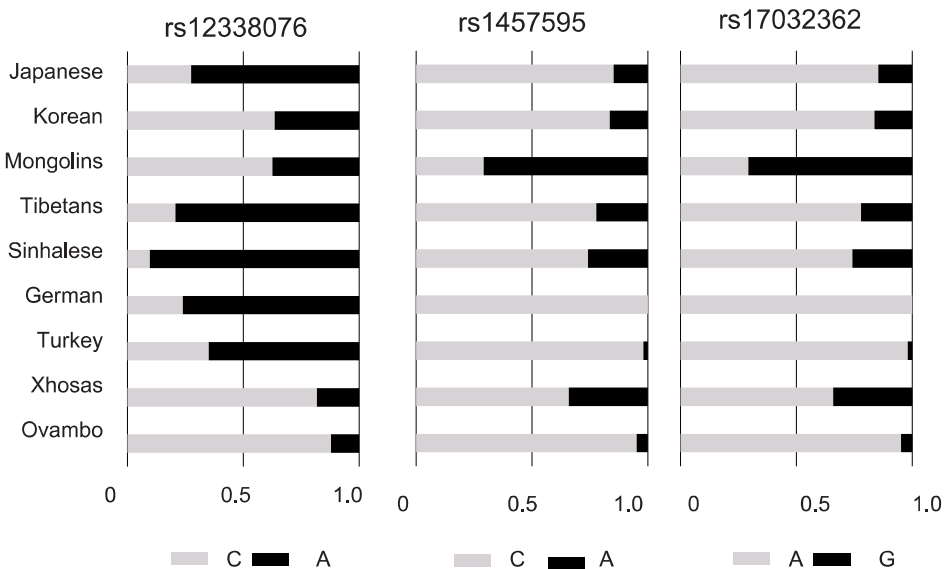


図3. LHX3-QSOX2 と IGF1 SNPs のアレル頻度の多集団間比較

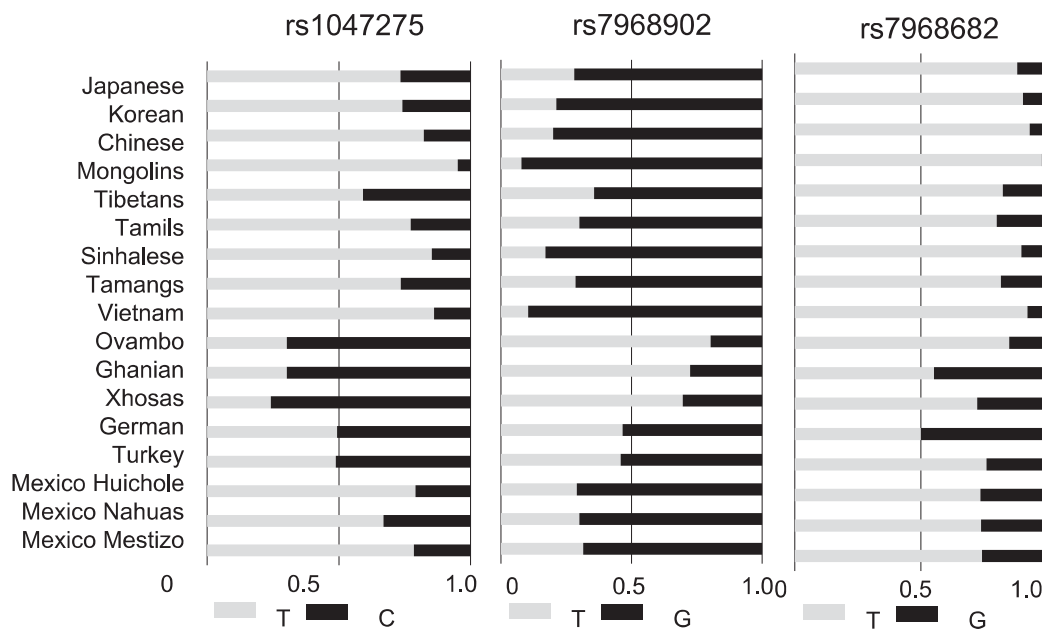


図4. HMGA2内3 SNPsのアレル頻度の多集団間比較

参 考 文 献

- 1) Fujihara J, Yasuda T, Yuasa I, Nishimukai H, Iida R, Takeshita H, et al.: Variation of interleukin 8-251 A>T polymorphism in worldwide populations and intra-ethnic differences in Japanese populations. *Clin Chim Acta.* 377 (1-2): 79-82, 2007.
- 2) Fujihara J, Kunito T, Yasuda T, Iida R, Fujii Y, Takeshita H, et al.: Population differences in the human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT) gene polymorphism detected by using genotyping method. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15; 225 (3): 251-4, 2007.
- 3) Takeshita H, Fujihara J, Takastuka H, Agusa T, Yasuda T, Kunito T.: Diversity of glutathione s-transferase omega 1 (a140d) and 2 (n142d) gene polymorphisms in worldwide populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 36 (3): 283-6, 2009.
- 4) Iida R, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Nakajima T, Yasuda T et al.: 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 (5): 323-7, 2009.
- 5) Fujihara J, Agusa T, Yasuda T, Soejima M, Kimura-Kataoka K, Takeshita H, et al.: Ethnic variation in genotype frequencies of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD). *Toxicol Lett.* 191 (2-3): 236-9, 2009.
- 6) Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Nakajima T, Yasuda T et al.: Genetic and expression analysis of all 7 non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the human deoxyribonuclease II gene, with potential relevance to autoimmunity. *Clin Chim Acta.* 411 (1-2): 92-8.2010.
- 7) Yasuda T, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, et al.: A biochemical and genetic study on all non-synonymous single nucleotide polymorphisms of the gene encoding human deoxyribonuclease I potentially relevant to autoimmunity. *Int J Biochem Cell Biol.* 42 (7): 1216-25, 2010.
- 8) Ueki M, Fujihara J, Takeshita H, Kimura-Kataoka K, Yasuda T, et al.: Genetic and expression analysis of all non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the human deoxyribonuclease I-like 1 and 2 genes. *Electrophoresis.* 31 (12): 2063-9, 2010.
- 9) Ueki M, Kimura-Kataoka K, Takeshita H, Fujihara J, Iida R, Yasuda T, et al., 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 (1): 376-90, 2014.
- 10) Takeshita H, Fujihara J, Yasuda T, Kimura-Kataoka K, et al. Worldwide Distribution of Four SNPs in X-Ray and Repair and Cross-Complementing Group 1 (XRCC1). *Clin Transl Sci.* 8 (4): 347-50, 2015.
- 11) Takeshita H, Soejima M, Koda Y, Yasuda T, Takatsuka H, Fujihara J.: Gln222Arg (A2317G) polymorphism in the deoxyribonuclease I gene exhibits ethnic and functional differences. *Clin Chem Lab Med* 47 (1): 51-5, 2009
- 12) Fujihara J, Yasuda T, Iwata H, Tanabe S, Takeshita H.: Association of XRCC1 polymorphisms with arsenic methylation. *Arch Toxicol* 90 (4): 1009-11, 2016
- 13) Fujihara J, Kimura-Kataoka H, 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 (1): 189-92, 2016
- 14) Takeshita H, Fujihara J, Soejima M, Koda Y, Kimura-kataoka K, Yasuda T, et al.: Confirmation that SNPs in the high mobility group-A2 gene (HMGA2) are associated with adult height in the Japanese population; wide-ranging population survey of height-related SNPs in HMGA2. *Electrophoresis* 32 (14): 1844-51, 2011
- 15) Fujihara J, Takeshita H, Kimura-Kataoka H, Kominato Y, Ueki M, Yasuda T, et al.: 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 (Tokyo)* 14 (4): 205-8, 2012