

博士論文

法科学分野において利用される

Y 染色体 short tandem repeat の日本人集団における多型性

綿引晴彦

目次

略語	3
第 1 章 序論	4
第 2 章 日本人集団における 25 種類の Y 染色体 STR の多型性	13
2.1 序論	
2.2 方法	
2.3 結果	
2.4 考察	
第 3 章 日本人集団における DYT387S1 のコピー数多型	54
3.1 序論	
3.2 方法	
3.3 結果	
3.4 考察	
第 4 章 要約および今後の展望	87
第 5 章 参考文献	91
謝辞	101

略語

AMOVA	analysis of molecular variance
DC	discrimination capacity
DNA	deoxyribonucleic acid
GD	gene diversity
HD	haplotype diversity
HMP	haplotype match probability
ISOGG	International Society of Genetic Genealogy
Mb	mega base
MDS	multi-dimensional scaling
MJ	median joining
MSY	male-specific region of the Y-chromosome
PAR	pseudoautosomal region
PCR	polymerase chain reaction
PSV	paralogous sequence variant
RA	relative PCR amplification ratio
RFU	relative fluorescence units
SNP	single nucleotide polymorphism
STR	short tandem repeat
TMRCa	time to the most recent common ancestor
YHRD	Y-Chromosome STR Haplotype Reference Database
Y-STR	Y chromosome short tandem repeat

第 1 章 序論

1.1 法科学分野における DNA 多型分析 (Forensic DNA typing)

法科学とは、Forensic science の日本語訳であり、科学捜査を支える学問的背景等と捉えられている[1]。米国の関連学会である American Academy of Forensic Science によれば、Forensic science に含まれる分野は Anthropology (人類学)、Engineering (工学)、Odontology (歯学)、Pathology (病理学)、Psychiatry (精神医学)、Toxicology (毒物学)等と多岐にわたる[2]。日本の関連学会としては、日本法科学技術学会や日本法中毒学会、日本法医学会等が存在する[3-5]。日本では「forensic～」の訳語として「法～」ではなく「法医～」が用いられる場合があり、例えば DNA 多型を扱う分野名を指す Forensic genetics の訳語として、法遺伝学と法医遺伝学の両方が用いられている。

法科学分野における DNA 多型の利用については、1980 年代から研究が報告されている。当初は、繰り返し配列多型を含む制限酵素切断 DNA 断片を検出する方法が開発された[6,7]。その後、PCR 増幅法を用いたミニサテライト (variable number of tandem repeat) の検査法が報告された[8,9]。1990 年には笠井らによって、ミニサテライトの一つである MCT118 座位を、PCR 増幅法を用いて検査する方法が報告された[10]。MCT118 の繰り返し単位配列は 16 塩基であるが、現在の法科学分野では、繰り返し単位配列の塩基数がさらに少ない short tandem repeat (STR、マイクロサテライト) が広く利用されている。最も普及している STR 検査法は、複数の STR 座位をマルチプレックス PCR で同時増幅してからキャピラリー電気泳動によって蛍光検出するものであり、それに対応した市販の検査キットが多く存在する[11-17]。STR におけるアレル (対立遺伝子) の表記法は単位配列の繰り返し回数を反映しており、電気泳動で検出された DNA 断片の長さをアレリックラダーマーカーと比較することによって、試料 DNA のアレルが決定される (図 1-1)。

法科学分野において最も多く利用されている STR は、繰り返し単位配列が 4 塩基のものである。例えば、STR の一つである D16S539 の単位配列は GATA の 4 塩基であり、この 4 塩基が 11 回繰り返されている場合、アレルは 11 型として表記される[18]。STR の中には、vWA のように、異なる種類の単位配列が組み合わさっているなど、より複雑な配列構造をもつものがある[19]。各 STR の検査においては、単位配列の塩基数とは異なる数の塩基が挿入 (または欠失) しているアレルが観察される場合があり、そのようなアレルについては挿入されたと見なせる塩基数を X として 10.X 型のように表記し、それらはマイク

ロバリエント (microvariant) と呼ばれる (表 1-1)。

STR のアレルは集団内で多様であるため、法科学分野における個人識別や血縁検査において有用である。一般的に利用される検査キットでは、複数の STR を組み合わせることによって、識別力の向上が図られている。個人識別においては、識別力が高い常染色体 STR が特に有用である。一方、血縁検査等においては、性染色体 STR の利用が特に有用となる場合がある。

1.2 法科学分野における Y 染色体の利用

ヒトの Y 染色体は男性のみに存在し、Y 染色体の両端に存在する pseudoautosomal region (PAR) を除く male-specific region of the Y-chromosome (MSY) が X 染色体と組換えを起こすことなく父親から息子にそのまま遺伝することから、男性に着目した遺伝学分野において利用されてきた[20-22]。Y 染色体は一塩基多型 (SNP) や挿入欠失多型 (Indel) によって、複数のハプログループに分類される[23]。ハプログループの名称の付け方には 2 通りあり、アルファベットの A から T と数字を組み合わせた名称 (D1a2 等) と、分類に用いた多型マーカー名を用いた名称 (D-M57 等) がある。日本人集団においては、ハプログループ O または D に属する Y 染色体が主に観察されており、ハプログループ C に属する Y 染色体も全体の 1 割程度において観察されている[24-28]。また、少数ではあるが、ハプログループ N または Q に属する Y 染色体も観察されている。各ハプログループは、より多くの多型マーカーに基づいて、さらに細分化されたハプログループ (サブクレード) に分類することが可能である。法科学分野では、試料 DNA の由来となる人物に関する生物地理学的 (biogeographic) な推定において、Y 染色体ハプログループの有用性が指摘されている[29]。

法科学分野では、MSY に存在する Y 染色体 STR (Y-STR) が広く利用され、一本の Y 染色体上に存在する複数の Y-STR のアレルを組み合わせたハプロタイプが個人間で比較される。男女の DNA が混合した試料の検査や、父系親族間の血縁検査においては、Y-STR が特に有用となる場合がある。父から子へ遺伝する際に変異が生じた場合を除いて父子の Y-STR ハプロタイプは同一であることから、集団内における識別力は常染色体 STR に劣る。先行研究[22]において 3253 種類の Y-STR の存在が報告されているが、法科学分野において主に用いられる Y-STR は、Y-Chromosome STR Haplotype Reference Database (YHRD) [30,31]に登録された 27 種類である。それら 27 種類の Y-STR のうち、DYS385 および DYF387S1 はマルチローカスマーカーであり、それぞれ Y 染色体上の 2 座位ずつに存在する。キャピラリー電気泳動を利用する Y-STR 検査キットのうち、近年市販された Yfiler Plus PCR Amplification Kit (Thermo Fisher Scientific 社、Waltham, MA, USA) (以下、Yfiler Plus キット) では、DYS385 および DYF387S1 を含む 25 種類の Y-STR が同時に検査される (図 1-2、1-3)。25 種類のうち DYS449、DYS518、DYS570、DYS576、DYS627 および DYF387S1 の 6 種類については、親から子へ遺伝する際の変異率が 1% を超える rapidly mutating Y-STR として報告されている[32]。

1.3 法科学分野における STR 検査キットの利用

近年の法科学分野における STR 検査では、PCR 増幅およびキャピラリー電気泳動に市販の検査キットを使用することで、検査の均質化、効率化が図られている。また、各国で共通する検査キットおよび STR マーカーを用いることによって、検査に関する知見の共有が容易になるという利点もある。米国のガイドラインでは、新たな STR 検査キットを開発した場合は、開発者によるバリデーションを実施することが求められている[33]。日本の警察に近年導入された STR 検査キットについても、開発者によるバリデーションが実施されている[13-15,17]。また、同ガイドラインでは、使用者においても、新たな STR 検査キットを実務に導入する場合は使用者によるバリデーションを実施することを求めている。日本の警察においても、新たな STR 検査キットの導入時にはバリデーションを実施してきた[34-37]。また、新たな STR 検査キットを導入するにあたっては、検査する STR の集団内における多型性に関する理解が不可欠となる。集団内の各アレルの出現頻度等を明らかにすることにより、用いる STR マーカーセットの識別力の評価や、検査結果の数学的評価を行うことが可能となる。

1.4 本研究の目的

本研究では、Yfiler Plus キットで検査される 25 種類の Y-STR に関して、日本人集団における多型性を明らかにすることを目的とした。第 2 章では、25 種類の Y-STR それぞれの日本人集団における多型性を調べた結果について述べる。第 3 章では、第 2 章で示唆された日本人集団における DYS387S1 のコピー数多型について、ハプログループ間の違いに着目して独自の手法によって調べた結果について述べる。第 4 章では、本研究の結果から考えられる法科学分野および遺伝学分野における今後の展望について述べる。本研究の成果により、日本人集団における 25 種類の Y-STR を用いた法科学的検査を実施するための、基礎的知見が得られると期待される。また、日本人集団と近縁のハプログループが存在する他集団においても、特に法科学分野における Y 染色体の利用に関して、本研究の成果は有用であると考えられる。

表 1-1 STR の塩基配列の例

STR	塩基配列の例
D16S539	11 型 [GATA] ₁₁
vWA	22 型 [TCTA] [TCTG] ₄ [TCTA] ₁₇
TH01	9.3 型 [TCAT] ₄ CAT [TCAT] ₅

各塩基配列は文献[18,19]を参考にした。塩基配列の添字は繰り返し回数を示す。

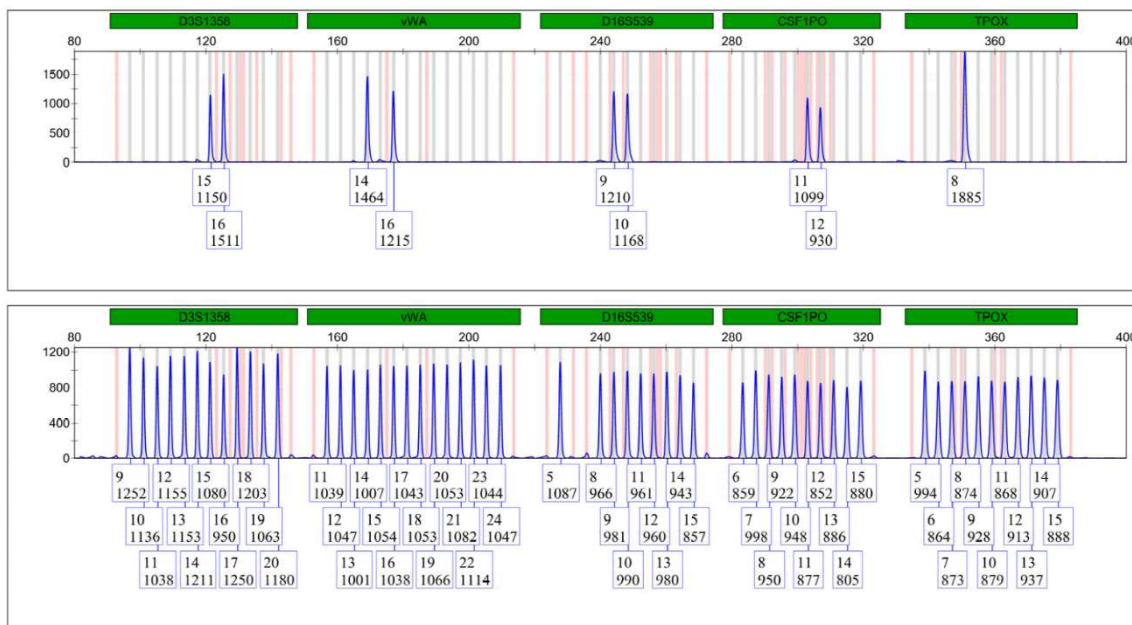


図 1-1 マルチプレックス PCR を用いた STR 検査結果の例

GlobalFiler PCR Amplification Kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて常染色体 STR を検査した結果の一部 (D3S1358、vWA、D16S539、CSF1PO、TPOX) を示す。縦軸はピークの高さ (単位は relative fluorescence units (RFU)) を示し、横軸はフラグメントサイズ (塩基数) を示す。上段は陽性対照試料として用いられる DNA Control 007 (Thermo Fisher Scientific 社) を検査した結果であり、下段はアレリックラダーマーカーの結果である。各ピークの下部にあるラベル内の数値は、上から順にアレルの番号およびピークの高さを示す。上段の DNA 007 Control における左端の D3S1358 の結果では、2 本のアレルピークが検出され、それぞれ 15 型と 16 型のアレルに由来することが示されている。

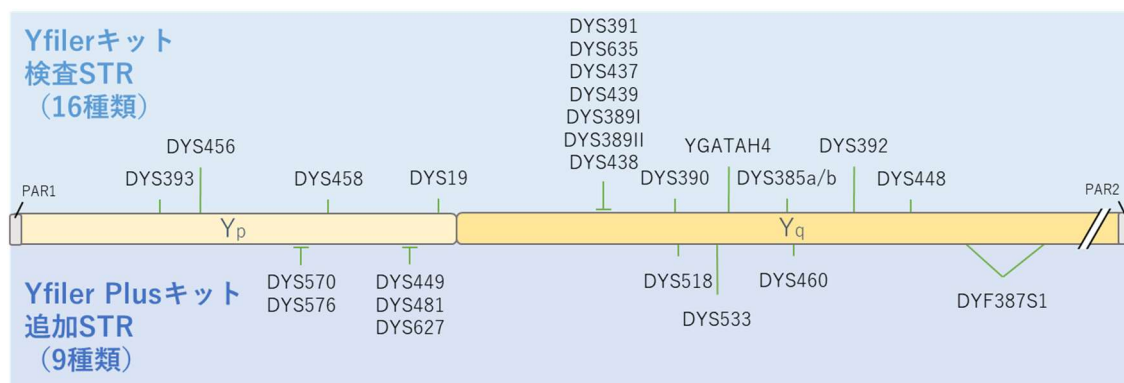


図 1-2 Yfiler Plus キットで検査される 25 種類の Y-STR の位置

文献[38]を参考にして作成した。図の上部に AmpFLSTR Yfiler PCR Amplification Kit (Thermo Fisher Scientific 社) (以下、Yfiler キット) でも検査される STR を示し、図の下部に Yfiler Plus キットで新たに追加された STR を示した。

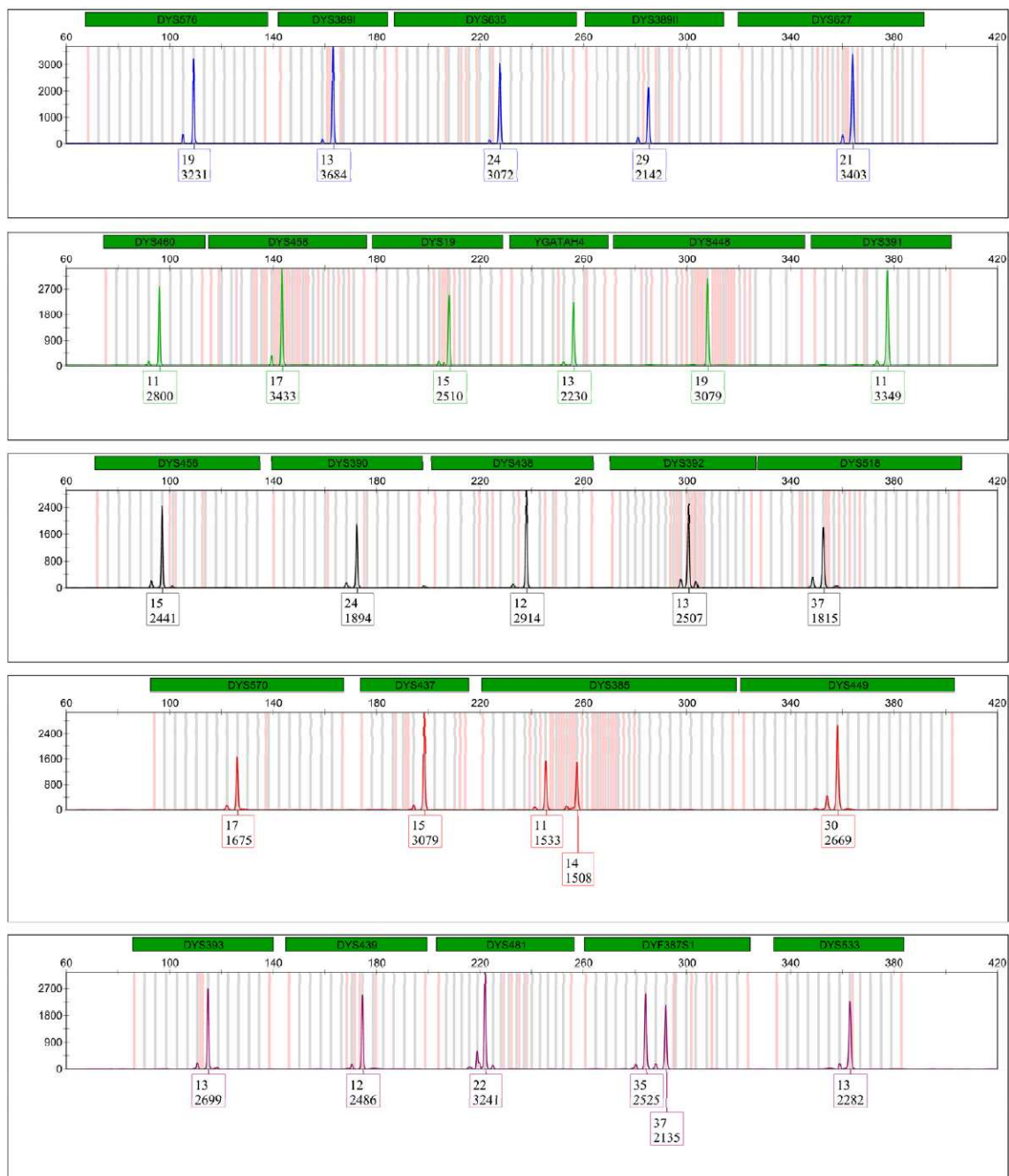


図 1-3 Yfiler Plus キットを用いた 25 種類の Y-STR の検査結果の例

DNA Control 007 を試料として検査した結果を示す。Y-STR 領域は、5 種類の蛍光色素を用いたマルチプレックス PCR によって増幅される。

第2章 日本人集団における25種類のY染色体STRの多型性

2.1 序論

従来の日本における Y-STR の検査においては、日本人集団のハプロタイプデータが比較的充実している[39-41]という事情等から、Yfiler キットで検査される 16 種類の Y-STR を用いる場合が多かった。同 16 種類の Y-STR を用いた場合、日本人男性 1079 人中 22 人が同一のハプロタイプとなったことが報告されている[40]。より精度の高い血縁検査等のためには、さらに多くの Y-STR を検査することによって、非血縁者間において Y-STR ハプロタイプが偶然一致する確率を小さくすることが望ましい。新たな Y-STR を検査に導入する場合は、それらの日本人集団における多型性について理解し、日本人集団を対象とした検査において注意すべき事項について明らかにしておく必要がある。

本章の研究では、Yfiler Plus キットで検査される 25 種類の Y-STR の、日本人集団における多型性について明らかにすることを目的とした。本研究によって、同 25 種類の Y-STR を用いた検査を新たに日本人集団に導入するための、基礎的な知見が得られると期待される。

2.2 方法

2.2.1 試料 DNA

本研究は、科学警察研究所ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。試料 DNA は、凍結保存されていたものを用いた。DNA は、インフォームドコンセントを得た日本人男性 1299 人（北海道、本州、四国、九州、沖縄に居住）から提供された血液から抽出した。各 DNA は匿名化され、提供者との連結が不可能な状態として実験に用いた。DNA の抽出には MagNA Pure LC instrument (Roche Diagnostics 社、Basel, Switzerland) または BioRobot EZ1 (Qiagen 社、Hilden, Germany) を用いた。DNA の定量にはヒトゲノム DNA 定量キット Ver. 2 (タカラバイオ、滋賀、日本) および Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。これ以降の実験では、この定量値に基づいて、PCR 反応に用いる鋳型 DNA 量を試料間で揃えるように調整した。1299 試料のうち 1218 試料の Y 染色体については、これまでに 10 種類のハプログループ (C-M130*, C-M131、D-M174*, D-M57*, D-M125、N-M231、O-M175*, O-M122*, O-M134 および Q-P36.2) に分類されている[26]。なお、ハプログループの決定に用いられたマーカーのうち、C-M131 および Q-P36.2 は、2016 年 2 月 3 日および 2017 年 2 月 1 日に、それぞれ ISOGG のマーカーリストから除外されたが[42,43]、本研究においては各マーカーによる分類が有用であるため、除外される前の方針に基づいてハプログループの決定に用いた。

2.2.2 Y-STR のタイピング

1299 試料の DNA それぞれについて、Yfiler Plus キットおよび GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて、25 種類の Y-STR(DYS576、DYS389I、DYS635、DYS389II、DYS627、DYS460、DYS458、DYS19、YGATAH4、DYS448、DYS391、DYS456、DYS390、DYS438、DYS392、DYS518、DYS570、DYS437、DYS385、DYS449、DYS393、DYS439、DYS481、DYF387S1 および DYS533) を含む DNA 領域をユーザーガイドに従い、マルチプレックス PCR によって増幅した。鋳型 DNA 量は 1 ng とし、各試料について PCR 増幅を 2 回ずつ実施した。したがって、Y-STR タイピングは各試料 2 回ずつ実施したことになる。PCR 反応液は、Yfiler Plus キットの Master Mix 10 μ l、Primer Set 5 μ l、0.2 ng/ μ l DNA 5 μ l および水 5 μ l を含む 25 μ l とした。

PCR サイクル数は 30 回とした。PCR 産物は、3500xL Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific 社) を用いてユーザーガイドに従って電気泳動した。電気泳動のサイズスタンダードには、GeneScan 600 LIZ Size Standard v2.0 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。泳動データは GeneMapper ID-X Software v1.4 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて解析した。アレリックラダーマーカーに基づいた解析の結果として Off-ladder となりアレルが自動判定されなかったピークについては、そのフラグメントサイズをアレリックラダーマーカーと比較することによって、アレルを推定した。各試料について、2 回の PCR 増幅の結果がそれぞれ一致しているかどうか確認した。

2.2.3 Y 染色体微小欠失の確認

Yfiler Plus キットを用いた Y-STR タイピングにおいて、ピークが検出されないヌルアレルが観察された試料については、リピート領域の近傍を PCR 増幅することによって、ヌルアレルの原因が Y 染色体微小欠失であることを確認した。ただし、すでに過去の報告 [37,40] においてヌルアレルの原因が Y 染色体微小欠失であることについて確認されている試料については、本研究では確認を省略した。リピート領域の近傍の PCR 増幅に用いたプライマーの塩基配列および PCR 温度条件を、表 2-1 および表 2-2 にそれぞれ示す。試料 DNA 1 ng を鋳型とし、水で 10 倍希釈した GeneAmp 10X PCR gold Buffer (Thermo Fisher Scientific 社)、0.05 unit/ μ l AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific 社)、200 μ M dNTP (Thermo Fisher Scientific 社)、2mM $MgCl_2$ (Thermo Fisher Scientific 社)、0.2 μ g/ μ l bovine serum albumin (Sigma-Aldrich 社、St. Louis、MO、USA) および 0.5 μ M プライマーを含む 25 μ l の反応液を用いて、GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific 社) によって、PCR 増幅した。PCR のランプスピードの設定は 9600 emulation mode とした。PCR 増幅産物の確認は、アガロースゲル電気泳動によって実施した。

2.2.4 法科学的パラメーターの計算

法科学分野で用いられる各パラメーターは、次のとおり計算した。Haplotype diversity (HD) は、 p_i を i 番目の Y-STR ハプロタイプの頻度、 n を試料数とし、 $HD = n(1 - \sum p_i^2)/(n - 1)$ として計算した [44]。Haplotype match probability (HMP) は、 $HMP = \sum p_i^2$ として計算した。Discrimination capacity (DC) は、観察された Y-STR ハプロタイ

プの種類数を試料数で除した値とした。各 Y-STR におけるアレル頻度は、そのアレルが観察された例数を試料数で除した値とした。各 Y-STR の Gene diversity (GD) は、 q_i をその Y-STR における i 番目のアレルの頻度、 n を試料数とし、 $GD = n(1 - \sum q_i^2)/(n - 1)$ として計算した[44]。

2.2.5 日本人集団と他集団の Y-STR ハプロタイプの遺伝的距離

オンライン上で利用可能なツール (YHRD AMOVA & MDS Release 57) [30,31] によって、本研究の日本人集団と他集団について、25 種類の Y-STR のハプロタイプを用いた場合の AMOVA (analysis of molecular variance) を行い、pairwise R_{st} を計算した[45]。また、同ツールによって集団間の遺伝的距離を示す Multi-dimensional scaling (MDS) plot を作成した[46]。1299 試料のうち、ヌルアレルをもつ試料、マイクロバリエーションをもつ試料、シングルローカスマーカーにおいて 2 種類のアレルが観察された試料、およびマルチローカスマーカーにおいて 3 種類以上のアレルが観察された試料は、計算から除かれている。Permutation test による p 値の計算における繰り返し回数は 10,000 回とした。

2.2.6 シーケンス解析

Y-STR タイピングによって観察されたマイクロバリエーションについては、その原因である変異を明らかにするために、サンガー法によるダイレクトシーケンシングによって、塩基配列を調べた。DYS385 は 2 座位に存在する Y-STR であり、Y 染色体の上流にあるものを DYS385a、下流にあるものを DYS385b として、別々に塩基配列を調べた[47]。DYF387S1 も 2 座位に存在する Y-STR であり、ヒトゲノム参照配列 GRCh38 において約 23.8 Mb に位置するものと約 25.9 Mb に位置するものについて、別々に塩基配列を調べた。また、Y-STR タイピング時に観察されたピークが低く、プライマー結合部位に変異があると考えられたアレルについても、同様に塩基配列を調べた。PCR に用いたプライマーの塩基配列は、表 2-3 に示す。試料 DNA 2 ng を鋳型とし、水で 10 倍希釈した GeneAmp 10X PCR gold Buffer (Thermo Fisher Scientific 社)、0.05 unit/ μ l AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific 社)、200 μ M dNTP (Thermo Fisher Scientific 社)、2mM $MgCl_2$ (Thermo Fisher Scientific 社)、0.2 μ g/ μ l bovine serum albumin (Sigma-Aldrich 社) および 0.5 μ M プライマーを含む 25 μ l の反応液を用いて、ProFlex PCR System (Thermo Fisher Scientific 社) によって、PCR 増幅した。PCR のランプスピードの設定

は 9600 simulation mode とした。PCR の温度条件は、表 2-4 に示す。得られた PCR 産物は、QuickStep 2 PCR Purification Kit (Edge BioSystems 社、Gaithersburg, MD, USA) を用いて精製した。精製された PCR 産物のダイレクトシーケンシングは、BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。反応液は、Ready Reaction Mix 2 μ l、Sequencing Buffer 3 μ l、3.2 μ M シーケンシングプライマー 1 μ l (Forward、Reverse)、精製後の PCR 産物 2 μ l および水 12 μ l を含む 20 μ l とした。PCR 装置には GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific 社) を用い、96°C 15 秒、50°C 5 秒、60°C 2 分のサイクルを 25 回繰り返した。シーケンシング産物は、Performa DTR Gel Filtration Cartridges (Edge BioSystems 社) を用いて精製した。電気泳動は、3130xl Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific 社)、36 cm キャピラリー、および POP-4 Polymer (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。泳動データの解析は、Sequencing Analysis Software v6.0 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。リファレンス配列を得るために、Yfiler Plus キットの陽性対照試料として用いられる市販の DNA Control 007 (Thermo Fisher Scientific 社) の塩基配列も、同手法によって明らかにした。

2.2.7 ネットワーク分析

マイクロバリエーションをもつサンプルの系統的關係性を調べるために、Y-STR に基づいて Median joining (MJ) ネットワーク分析を実施した[48]。MJ ネットワークは、Network software v5.0.0.3 (<http://www.fluxus-engineering.com/sharenet.htm>) によって作成した。MJ ネットワークの作成には、DYS385 を除いた minimal Y-STR[31]あるいは basic set[49]として知られる 7 種類の Y-STR (DYS19、DYS389I、DYS389II、DYS390、DYS391、DYS392 および DYS393) を用いた。DYS389II の PCR 増幅領域には DYS389I が含まれているため、ネットワーク分析においては DYS389II のアレルの数字から DYS389I のアレルの数字を減じたものを DYS389B のアレルとし、DYS389II の代わりに DYS389B を用いた[50-53]。

2.3 結果

2.3.1 日本人集団における Y-STR の多型性

Yfiler Plus キットを用いて 1299 人分の日本人男性 DNA について、25 種類の Y-STR をタイピングした。1299 人の Y-STR ハプロタイプは、文献[54]の Supplementary Table S3 に記載してある。

1 試料（試料 ID：Y00912）の DYS390 において、顕著に低い 22 型のアレルのピークが観察された。Yfiler キットを用いてユーザーガイドに従って同試料を検査したところ、十分に高い 22 型のアレルのピークが観察された（図 2-1）。Yfiler Plus キットおよび Yfiler キットのそれぞれに含まれる DYS390 の PCR プライマーについては、塩基配列は公表されていないが、互いに異なることが報告されている[17]。したがって、同試料の DYS390 については、Yfiler キットのプライマー結合部位には変異が無いが Yfiler Plus キットのプライマー結合部位には変異があるために、Yfiler Plus キットでのみ PCR 増幅効率が低下した可能性が示唆された。そこで、同試料および DNA Control 007 における DYS390 のリピート領域とその周辺領域の塩基配列を、サンガー法によるダイレクトシーケンシングで明らかにした（表 2-5）。その結果、Yfiler Plus キットで DYS390 のピークが低かった試料においては、リピート領域の上流において、C から T への一塩基置換が 1 カ所において生じていることが明らかとなった。したがって、観察された一塩基置換が原因となって、Yfiler Plus キットのプライマー結合にのみ強い影響が生じ、22 型のアレルの PCR 増幅効率が低下した可能性が示唆された。なお、Yfiler キットでは 22 型のアレルのピークが十分に高く観察されたため、同試料の DYS390 のアレルは 22 型であると判断した。

ピークが観察されないヌルアレルとなったものは、DYS437 において 1 試料、DYF387S1 において 1 試料、DYS448 において 12 試料であった。これらのうち、ヌルアレルの原因が Y 染色体微小欠失であることが確かめられていない 3 試料については、リピート領域の近傍にある DNA 領域を PCR 増幅して Y 染色体微小欠失の有無を調べた（図 2-2）。DYS448 がヌルアレルとなった試料 Y00509 および試料 Y00534 では DYS448 リピート領域近傍の PCR 増幅バンドが観察されず、DYF387S1 がヌルアレルとなった試料 Y00276 では DYF387S1 リピート領域近傍の PCR 増幅バンドが観察されなかった。以上より、本研究で観察された Y-STR のヌルアレルについては、いずれも Y 染色体微小欠失が原因であると推定された。

25 種類の Y-STR のうち、DYS385 および DYF387S1 は 2 座位に存在するマルチローカ

スマーカーであるため、各試料においてアレルは最大 2 種類観察されることが考えられる。また、その他の 23 種類の Y-STR は 1 座位に存在するシングルローカスマーカーであるため、観察されるアレルは 1 種類であると考えられる。しかし、2 試料 (Y01270、Y01298) において DYS389I および DYS389II のアレルが 2 種類ずつ観察され、1 試料 (Y00217) において DYS385 のアレルが 3 種類観察され、1 試料 (Y00806) において DYS385 のアレルが 4 種類観察され、51 試料において DYF387S1 のアレルが 3 種類観察された。これらの試料については、各 Y-STR を含む領域が重複していると推定される。これらのうち、DYS389I、DYS389II および DYS385 の重複については、Yfiler キットで同試料の Y-STR をタイピングした場合の結果と一致している[26,40]。DYF387S1 は Yfiler Plus キットで新たに追加された Y-STR である。DYF387S1 において 3 種類のアレルが観察された頻度は 3.9% (51/1299) であった (図 2-3)。各ハプログループにおける 3 種類の DYF387S1 アレルが観察された頻度は表 2-6 のとおりであり、ハプログループ C-M131 が 55.7% と極めて高い値となった。

観察されたハプロタイプの種類数および各法科学的パラメーターを、表 2-7 および表 2-8 にそれぞれ示す。従来から使用されている Yfiler キットの 16 種類の Y-STR を用いた場合は 1299 人中最大 26 人が同一のハプロタイプとなったが、Yfiler Plus キットの 25 種類の Y-STR を用いた場合は同一のハプロタイプとなったのは最大 3 人であった。1299 人の Y 染色体は、16 種類の Y-STR では 1133 種類のハプロタイプに分類されたが、25 種類の Y-STR では 1294 種類のハプロタイプに分類された。Y-STR の種類を 16 種類から 25 種類に増加させることによって、HD は 0.999252 から 0.999993 に、DC は 0.872209 から 0.996151 にそれぞれ向上した。また、HMP は 0.001518 から 0.000777 に減少した。

1299 試料および各ハプログループのそれぞれのデータに基づいて計算した各 Y-STR のアレル頻度および GD の値を、表 2-9 および表 2-10 にそれぞれ示す。1299 試料のデータに基づいて計算した場合、25 種類のマーカーのうち、DYS385 の GD が 0.9498 となり、最も高い値となった。シングルローカスマーカーの中では、DYS481 の GD が 0.8635 となり、最も高い値となった。DYS391 の GD は 0.2370 となり、最も低い値となった。ハプログループ C-M131 よりハプログループ C-M130* のほうが高い GD を示した Y-STR は 19 種類であり、ハプログループ D-M125 よりハプログループ D-M57* のほうが高い GD を示した Y-STR は 23 種類であった。ゆえに、ハプログループ C およびハプログループ D では、上流のハプログループのほうが高い GD を示す傾向にあったと言える。一方、ハプログループ O-M122* よりハプログループ O-M175* のほうが高い GD を示した Y-STR は 4 種類、ハプログループ O-M134 よりハプログループ O-M175* のほうが高い GD を示した Y-STR

は 8 種類にそれぞれ限られた。ゆえに、ハプログループ O では上流のハプログループほど GD が大きいという傾向が観察されなかった。

先行研究では、シングルローカスマーカーにおける変異率と GD の正の相関が報告されている[55]。本研究で得られたシングルローカスマーカーの GD についても、Ballantyne ら[32]によって報告された変異率との相関について調べた。各 Y-STR の GD と変異率の間におけるピアソンの積率相関係数を、1299 試料すべてまたは各ハプログループについて算出した結果を表 2-11 に示す。補正前の有意水準を $\alpha = 0.05$ とし、ホルム・ボンフェローニ法[56,57]によって有意水準を補正したところ、ハプログループ N-M231 およびハプログループ Q-P36.2 を除いて、各 Y-STR の GD と変異率の間の正の相関に有意性が認められた。有意性が認められたハプログループにおける相関係数は、1299 試料すべての場合において算出した相関係数よりも、それぞれ大きかった。

25 種類の Y-STR を組み合わせたハプロタイプを用いて計算した各集団間の R_{st} を表 2-12 に、MDS plot を図 2-4 に示す。日本人集団と各集団を比較した結果、いずれの集団とも有意に異なることが示された。比較対象とした 29 集団のうち、最も日本人集団に近かったものは韓国人集団であった。日本人集団と韓国人集団の遺伝的近似性については、過去に常染色体 STR[58]や常染色体 SNP[59]に基づいた比較においても報告されている。同様に、日本人集団と中国の民族 (ethnic group) との遺伝的距離に関する結果を、表 2-13 および図 2-5 に示す。比較対象とした民族の中では、青海省のチベット人集団と最も遺伝的に離れているという結果になった。これまでに、日本人集団とチベット人の Y 染色体の遺伝的近似性に関する報告が複数存在する[24,60]。しかし、それらの報告における集団間比較では、Y 染色体ハプログループの分類に用いられる多型マーカーが用いられた。したがって、日本人集団とチベット人集団における、主要なハプログループの頻度の類似性によって、それらの報告における遺伝的距離が小さくなったと考えられる。

2.3.2 Y-STR のマイクロバリエーションとハプログループの関連

1299 試料の Y-STR タイピングにおいて観察されたマイクロバリエーションについては、サンガー法によるダイレクトシーケンシングによって変異部分の塩基配列を調べた。観察されたマイクロバリエーションと塩基配列の一覧を表 2-14 に示す。

DYS576 では、1 試料において 16.2 型が観察され、塩基配列を調べたところ、[AAAG] を単位配列とするリピート領域に 2 塩基の挿入または欠失が生じたことが示唆された。

DYS627 では、マイクロバリエーションは 5 試料に観察された。ハプログループ O-M175*

の 3 試料に観察された 18.2 型およびハプログループ未決定の 1 試料に観察された 23.2 型の塩基配列を調べたところ、いずれの試料においても [AAAG] を単位配列とするリピート領域の直前にある [AG] の繰り返し回数が、DNA Control 007 では 6 回のところ、5 回になっていた。同様の変異による DYS627 のマイクロバリエーションは、ハプログループ A-M13 においても報告されている[55]。DYS627 の 18.2 型をもつ試料の系統学的関連性を調べるため、ハプログループ O-M175*のデータを用いて MJ ネットワーク分析を実施した結果を図 2-6 に示す。18.2 型をもつ試料のノードは直接エッジで結ばれる位置関係となり、それらの遺伝的近似性が示唆された。

DYS458 では、14.1 型が 3 試料、16.1 型が 1 試料観察され、いずれもハプログループ N-M231 の試料であった。塩基配列を調べたところ、いずれも [GAAA] を単位配列とするリピート領域の末端から 2 塩基下流に 1 塩基の [A] が挿入されていた。MJ ネットワーク分析の結果、DYS458 の 14.1 型または 16.1 型をもつハプロタイプはハプログループ N-M231 内において近接していたことから、それらの試料の遺伝的近似性が示唆された (図 2-7)。

DYS518 では、8 試料においてマイクロバリエーションが観察された。塩基配列を調べたところ、ハプログループ Q-P36.2 の 5 試料およびハプログループ未決定の 1 試料において [AAAG] を単位配列とするリピート領域において、[AAAG] が 2 回繰り返された後に [AA] が存在することが明らかとなり、同領域において 2 塩基の挿入または欠失が生じたことが示唆された。ハプログループ D-M57*において観察された 36.2 型の塩基配列を調べたところ、[AAAG] を単位配列とするリピート領域における 2 塩基の挿入または欠失が生じたことが示唆されたが、その変異位置はハプログループ Q-P36.2 の 5 試料とは異なることが示された。

DYS570 では、ハプログループ O-M122*の 4 試料およびハプログループ未決定の 1 試料において、18.3 型または 19.3 型が観察された。いずれの試料においても、[TTTC] を単位配列とするリピート領域の最後の 5 回繰り返しの直前に [TTC] が存在することが示され、同領域において 3 塩基の挿入または 1 塩基の欠失が生じたことが示唆された。MJ ネットワーク分析の結果、ハプログループ O-M122*において DYS570 の 18.3 型をもつ 3 試料のノードは直接エッジで結ばれる位置関係となり、それらの遺伝的近似性が示唆された (図 2-8)。一方、19.3 型をもつ試料は 18.3 型をもつ試料と直接エッジで結ばれる位置関係とはなかった。

DYS385 では、4 試料においてマイクロバリエーションが観察された。マイクロバリエーションが観察された DYS385 の 2 座位 (DYS385a、DYS385b) について別々に塩基配列を調べた

ところ、観察されたマイクロバリエーションはいずれも DYS385a のものであったことが明らかとなった。ハプログループ O-M175* の 3 試料で観察された 9.2 型では、いずれも [GAAA] を単位配列とするリピート領域において、[GAAA] が 5 回繰り返された後に [AA] が存在していた。MJ ネットワーク分析を実施したところ、ハプログループ O-M175* において DYS385a の 9.2 型をもつ試料のノードは直接で結ばれる位置関係となり、それらの遺伝的近似性が示唆された (図 2-9)。一方、ハプログループ O-M122* の 1 試料で観察された 13.2 型では、[GAAA] を単位配列とするリピート領域において、[GAAA] が 7 回繰り返された後に [GA] が存在していたため、ハプログループ O-M175* で観察された 9.2 型が生じた原因として推定される変異とは、変異位置も変異の内容も異なることが示された。

DYS449 では、6 試料においてマイクロバリエーションが観察された。ハプログループ O-M175* の 2 試料で観察された 29.1 型は変異位置が同一であったが、同ハプログループで観察された 29.2 型と 30.2 型は互いに変異位置が異なることが明らかとなった。一方、ハプログループ D-M125 の 1 試料で観察された 30.2 型の変異位置は、[TTCT] を単位配列とするリピート領域における最初の [TTCT] の直後であり、ハプログループ O-M175* の 1 試料で観察された 29.2 型と同一であった。ハプログループ O-M175* における MJ ネットワーク分析の結果、変異位置が同一の 29.1 型をもつ 2 試料のノードは直接エッジで結ばれる位置関係であったが、29.2 型をもつ試料と 30.2 型をもつ試料は距離が離れていた (図 2-10)。

DYF387S1 では、ハプログループ O-M134 の 1 試料およびハプログループ O-M122* の 1 試料においてマイクロバリエーションが観察された。それらの試料において DYF387S1 の 2 座位の塩基配列を別々に調べたところ、いずれのマイクロバリエーションも Y 染色体の約 25.9 Mb の位置に存在する座位のものであることが明らかとなった。ハプログループ O-M134 で観察された 37.2 型の塩基配列を調べたところ、[AAAG] を単位配列とするリピート領域において、2 塩基の挿入または欠失が生じたことが示唆された。ハプログループ O-M122* で観察された 38.3 型の塩基配列を調べたところ、4 塩基を単位配列とするリピート領域よりも上流に存在する A リピート領域において、1 塩基の欠失が生じたことが示唆された。

2.4 考察

本章の研究では、Yfiler Plus キットで検査される 25 種類の Y-STR の、日本人集団における多型性について調べた。以下では、同 25 種類の Y-STR を日本人集団における法科学的検査に導入する場合の有用性および注意点について論じる。また、ハプログループの情報を踏まえた検討も行う。

STR の法科学的検査においては、個人識別力が重要となる。個人識別力の指標の一つである DC は、データベース内において観察されたハプロタイプの種類数を試料数で除して算出される値である。本研究の 1299 人分の日本人試料では、Yfiler Plus キットの 25 種類の Y-STR を用いた場合に 0.996151 となり、Yfiler キットの 16 種類の Y-STR を用いた場合の 0.872209 より高い値を示した。先行研究で報告された他集団における DC の値を表 2-15 に示す。16 種類の Y-STR を用いた場合、日本人集団の DC は比較的低い部類であった。しかし、25 種類の Y-STR を用いた場合の日本人集団の DC は 0.996 を超え、他集団と同程度あるいは他集団よりも比較的高い部類であると考えられる。したがって、Yfiler Plus キットの 25 種類の Y-STR を日本人集団における法科学的検査に導入することによって、個人識別力という点において他集団と同程度以上の有用性が実現されることが考えられる。本研究で用いた 1299 試料では最大 3 試料において 25 種類の Y-STR のハプロタイプが一致したが、試料数を増やした場合にハプロタイプが一致する例数については明らかではない。先行研究[61]で報告された手法を用いることによって、試料数が多い場合にハプロタイプが一致する例数を推定することが可能であるが、この手法ではマイクロバリエーションが想定されていないなど、実際とは異なる条件が仮定されていることに注意が必要である。

法科学的検査において注意すべき点として、DYF387S1 の検査結果において観察されるアレルの数が挙げられる。DYF387S1 は 2 座位に存在するとされるマルチローカスマーカーである。しかし、日本人集団においては 3 種類のアレルが観察される試料が全体の 3.9% (51/1299) において観察され、ハプログループ C-M131 では 55.7% (39/70) という極めて高い頻度で観察された。3.9% という頻度は表 2-15 に示した集団の中でも大きい。日本人集団に次いで頻度が大きいのは、ポーランド人集団の 3.8%[62]、オーストリア人集団の 3.5%[63]、そしてイ族集団の 2.9%[64]となっている。それら 3 集団に関する報告では、ハプログループの情報が含まれていなかったが、日本人集団における C-M131 のように、特定のハプログループが強く影響している可能性が考えられる。法科学分野における STR の検査では、各マーカーにおいて予想される数を超えてアレルが観察された場合、複数人に由来する DNA が試料に混合している可能性が想定される。DYF387S1 の検査においては、

日本人に由来する DNA からは 3 種類のアレルが観察される場合が比較的多いことに注意する必要がある。

ハプログループ C-M130*および C-M131 間、ならびにハプログループ D-M57*および D-M125 間の各 Y-STR における GD の値の違いについては、上流のハプログループのほうが大きい GD を示す Y-STR が多く、各ハプログループにおける最も近い共通祖先までの時間 (TMRCA : time to the most recent common ancestor) の違いを反映していると考えられる。すなわち、TMRCA が長いハプログループのほうが、変異の蓄積によって各 Y-STR におけるアレルの多様性が大きくなる傾向にあったため、より高い GD を示す Y-STR が多かったと推定される。ハプログループ O-M175*では、ハプログループ O-M122*および O-M134 よりも小さい GD となった Y-STR が多かった。本研究におけるハプログループ O-M175*の試料においては、下流のハプログループについて未決定ではあるが、先行研究に基づいて考えた場合、それらのうち 3 分の 2 から 4 分の 3 程度がハプログループ O1b2a1a1 (O-47z あるいは O-CTS713 と表記される) に属していると推定される[24,25,27,28]。ハプログループ O1b2a1a1 の TMRCA はハプログループ O-M122 よりも短いと推定されているため[22,24]、本研究のハプログループ O-M175*における GD については、ハプログループ O1b2a1a1 の TMRCA を反映し、ハプログループ O-M122*および O-M134 よりも小さい値となった Y-STR が多くなったと考えられる。

マイクロバリエーションにおける塩基配列の変異に着目すると、ハプログループに特徴的なものが複数見つかった。特に、DYS458 における 1 塩基挿入のマイクロバリエーション (以下、DYS458.1 とする) はハプログループ N-M231 の一部に特徴的であり、DYS518 における 2 塩基挿入のマイクロバリエーション (以下、DYS518.2 とする) はハプログループ Q-P36.2 のすべての試料に観察された。日本人集団においてハプログループ N および Q は観察数が少なく、その由来に関する議論はこれまでほとんど行われていなかったが、それらのマイクロバリエーションを指標とすることによって、由来となる集団についてある程度の推定を行うことが可能である。例えば、中国の漢民族におけるハプログループ N1b (N-F2930) の試料において DYS458.1 が観察されているが[65]、文献[66]で報告された中国の回族におけるハプログループ N1b の試料では DYS458.1 が観察されていない。よって、日本人のハプログループ N-M231 において DYS458.1 をもつ試料の Y 染色体と、漢民族のハプログループ N1b において DYS458.1 をもつ試料の Y 染色体については、共通祖先に由来する可能性が考えられる。また、DYS518.2 は中国の漢民族および回族の両方のハプログループ Q において観察されているが、それらのうちハプログループ Q1b (Q-M346) では観察されていない[65,66]。したがって、日本人集団において観察されるハプログループ Q の多くは、

ハプログループ Q1b ではない可能性が考えられる。以上のように、他集団と共通する Y-STR のマイクロバリエーションは、日本人集団におけるマイナーなハプログループの由来の推定において有用となりうる。

その他のマイクロバリエーションについても、特定のハプログループとの対応関係がある可能性が考えられる。今回マイクロバリエーションが観察された Y-STR のリピート領域には、ハプログループの決定に用いられるマーカーが存在しない[67]。STR のリピート領域における単位配列の繰り返し回数の変異は、DNA の複製時に生じる slippage という現象が原因であると考えられているが[68]、マイクロバリエーションが生じる場合の変異においても同様の機序が原因となるかについては明らかではない。法科学分野において用いられる Y-STR が親から子へ遺伝する際の、単位配列の繰り返し回数が増加する場合の変異率は、Y 染色体 SNP より概ね $10^4 \sim 10^6$ 倍大きい[32,69]。マイクロバリエーションが生じる場合の変異率については明らかではないが、その値が十分に小さいものであれば、Y 染色体の系統を調べる上で有用なマーカーとなりうる。

第 2 章の内容については、その大部分を文献[54]にて報告した。

表 2-1 Y 染色体微小欠失の確認に用いた PCR プライマーの塩基配列

PCR プライマー塩基配列 (5' - 3')			
	Primer 1	Primer 2	参考
DYS448	AGAGAGACTTGCAACCCAG	ATCTCCTCGTTCTGGCCCTT	[37]
DYF387S1	TGAGTCGTGGTGGTAAGTGC	AGTCATATGATCTCAGCTCACTGC	-

表 2-2 Y 染色体微小欠失の確認に用いた PCR 温度条件

DYS448			DYF387S1		
95°C	10 min		95°C	10 min	
94°C	45 sec	x 33	94°C	30 sec	x 20
60°C	30 sec		69°C	30 sec	
72°C	2 min		72°C	30 sec	
60°C	45 min		94°C	30 sec	x 15
10°C	∞		61°C	30 sec	
			72°C	30 sec	
			60°C	45 min	
			10°C	∞	

表 2-3 PCR プライマーおよびシーケンシングプライマーの塩基配列

PCR プライマー塩基配列 (5' - 3')			
	Primer 1	Primer 2	参考
DYS576	TGTA AACGACGGCCAGTTTGGGC TGAGGAGTTCAATC	CAGGAAACAGCTATGACCGGCAGT CTCATTTCTGGAG	[32]
DYS627	TGTA AACGACGGCCAGTCTAGGT GACAGCGCAGGATT	CAGGAAACAGCTATGACCGGATAA TGAGCAAATGGCAAG	[32]
DYS458	TGTA AACGACGGCCAGTGCAACA GGAATGAAACTCCAAT	CAGGAAACAGCTATGACCGTTCTG GCATTACAAGCATGAG	[70]
DYS518	TGTA AACGACGGCCAGTGGCAAC ACAAGTGAAACTGC	CAGGAAACAGCTATGACCTCAGCT CTTACCATGGGTGAT	[32]
DYS570	TGTA AACGACGGCCAGTGA ACTG TCTACAATGGCTCACG	CAGGAAACAGCTATGACCTCAGCA TAGTCAAGAAACCAGACA	[32]
DYS385a	TGTTGTTGACTGTGGTAGGTA	TGGGATGCTAGGTAAAGCTG	[47]
DYS385b	GGAATGCAATTTCCCTTTAT	TGGGATGCTAGGTAAAGCTG	[47]
DYS449	TGTA AACGACGGCCAGTTGGAGT CTCTCAAGCCTGTTC	CAGGAAACAGCTATGACCCCAT TG CACTCTAGGTTGGAC	[32]
DYF387S1 (23.8 Mb)	TGTA AACGACGGCCAGTAGAACT TAATCATTTGAGTACATACTTTCTG TC	CAGGAAACAGCTATGACCGCCACA GTGTGAGAAGTGTGA	-
DYF387S1 (25.9 Mb)	TGTA AACGACGGCCAGTAGAACT TAATCATTTGAGTACATACTTTCTG CC	CAGGAAACAGCTATGACCGCCACA GTGTGAGAAGTGTGA	-
DYS390	TGTA AACGACGGCCAGTGTACCA GTAAGTGCACGTTTAA	CAGGAAACAGCTATGACCATGGGA TGGGAAATGATGTTTC	-
シーケンシングプライマー塩基配列 (5' - 3')			
	Primer 1	Primer 2	
DYS385a/b 以 外の Y-STR	TGTA AACGACGGCCAGT	CAGGAAACAGCTATGACC	-
DYS385a	TGTTGTTGACTGTGGTAGGTA	TGGGATGCTAGGTAAAGCTG	-
DYS385b	GGAATGCAATTTCCCTTTAT	TGGGATGCTAGGTAAAGCTG	-

表 2-4 サンガー法を用いたダイレクトシーケンシングにおける PCR 増幅の温度条件

DYS627, DYS458, DYS449			DYS576, DYS518, DYS570, DYF387S1			DYS385a/b			DYS390		
95°C	10 min		95°C	15 min		95°C	10 min		95°C	10 min	
94°C	30 sec	x 15	94°C	30 sec	x 25	94°C	30 sec	x 40	94°C	30 sec	x 37
60°C	30 sec		70°C	45 sec		57°C	30 sec		65°C	30 sec	
72°C	45 sec		72°C	1 min		72°C	2 min		72°C	2 min	
94°C	30 sec	x 25	94°C	30 sec	x 15	60°C	45 min		60°C	45 min	
50°C	30 sec		50°C	30 sec		10°C	∞		10°C	∞	
72°C	45 sec		72°C	45 sec							
60°C	45 min		60°C	45 min							
10°C	∞		10°C	∞							

DYS627、DYS449、DYS576、DYS518、DYS570 および DYF387S1 の温度条件については、文献[32]を参考にした。

表 2-5 DNA Control 007 および試料 Y00912 における DYS390 領域の塩基配列

	ハプログループ	アレル	塩基配列 (5' - 3')
DNA Control 007	-	24	GGGCCCTG C ATTTTGGTACCCCATATATAT [TCTA] ₂ [TCTG] ₈ [TCTA] ₁₁ TCTG [TCTA] ₄ TCA [TCTA] ₂ TCTTT
Y00912	O-M175*	22	GGGCCCTG T ATTTTGGTACCCCATATATAT [TCTA] ₂ [TCTG] ₈ [TCTA] ₉ TCTG [TCTA] ₄ TCA [TCTA] ₂ TCTTT

2 つの試料間で一塩基の違いが観察された位置を赤色で示した。

表 2-6 各ハプログループにおいて、DYF387S1 のアレルが 3 種類観察された頻度

	C- M130*	C- M131	D- M174*	D- M57*	D- M125	N- M231	O- M175*	O- M122*	O- M134	Q- P36.2
試料数	72	70	1	172	221	18	414	139	106	5
DYF387S1 の アレルが 3 種類 観察された 例数	3	39	0	0	1	0	2	1	0	0
頻度	4.2%	55.7%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.5%	0.7%	0.0%	0.0%

表 2-7 1299 試料において観察されたハプロタイプの種類数

同一のハプロ タイプをもつ 試料数	ハプロタイプの種類数	
	16 種類の Y-STR を用いた場合 (Yfiler)	25 種類の Y-STR を用いた場合 (Yfiler Plus)
1	1058	1290
2	46	3
3	14	1
4	5	
5	3	
6	1	
7	2	
8	2	
10	1	
26	1	
計	1133	1294

表 2-8 1299 試料の結果から算出した法科学的パラメーター

	用いた Y-STR の種類数	
	16 種類 (Yfiler)	25 種類 (Yfiler Plus)
Haplotype diversity (HD)	0.999252	0.999993
Haplotype match probability (HMP)	0.001518	0.000777
Discrimination capacity (DC)	0.872209	0.996151

表 2-9 1299 試料における各 Y-STR のアレル頻度および gene diversity (GD)

アレル	DYS576	アレル	DYS389I	アレル	DYS635	アレル	DYS389II	アレル	DYS627	アレル	DYS460
12	0.0008	10	0.0008	18	0.0023	25	0.0008	14	0.0008	7	0.0008
14	0.0023	11	0.0308	19	0.0169	26	0.0054	15	0.0008	8	0.0008
15	0.0062	12	0.1771	20	0.3010	27	0.0500	16	0.0038	9	0.0970
16	0.0454	13	0.3156	21	0.4911	28	0.1370	17	0.0092	10	0.2317
16.2	0.0008	14	0.4580	22	0.1239	29	0.2640	18	0.0354	11	0.6089
17	0.1470	15	0.0146	23	0.0462	30	0.3233	18.2	0.0023	12	0.0577
18	0.2779	16	0.0015	24	0.0162	31	0.1832	19	0.1147	13	0.0023
19	0.3341	13,14	0.0015	25	0.0015	32	0.0331	20	0.2386	14	0.0008
20	0.1416			26	0.0008	33	0.0015	21	0.3095		
21	0.0416					29,30	0.0015	22	0.1840		
22	0.0023							22.1	0.0008		
								23	0.0593		
								23.2	0.0008		
								24	0.0339		
								25	0.0046		
								26	0.0015		
GD	0.7662	GD	0.6586	GD	0.6506	GD	0.7704	GD	0.7948	GD	0.5632

アレル	DYS458	アレル	DYS19	アレル	YGATAH4	アレル	DYS448	アレル	DYS391	アレル	DYS456
12	0.0008	12	0.0008	10	0.0293	14	0.0008	8	0.0008	12	0.0015
13	0.0038	13	0.0631	11	0.4604	15	0.0008	9	0.0177	13	0.0008
14	0.0123	14	0.0631	12	0.4657	16	0.0308	10	0.8661	14	0.0724
14.1	0.0023	15	0.4503	13	0.0439	17	0.0862	11	0.1132	15	0.6952
15	0.2225	16	0.2379	14	0.0008	18	0.4180	12	0.0023	16	0.1871
16	0.1786	17	0.1809			19	0.2802			17	0.0370
16.1	0.0008	18	0.0038			20	0.1186			18	0.0054
17	0.1955					21	0.0523			19	0.0008
18	0.2002					22	0.0031				
19	0.1239					Null	0.0092				
20	0.0462										
21	0.0108										
22	0.0015										
23	0.0008										
GD	0.8232	GD	0.7004	GD	0.5688	GD	0.7220	GD	0.2370	GD	0.4755

アレル	DYS390	アレル	DYS438	アレル	DYS392	アレル	DYS518	アレル	DYS570	アレル	DYS437
21	0.0038	7	0.0008	10	0.0008	33	0.0008	14	0.0038	13	0.0069
22	0.2132	8	0.0015	11	0.4180	34	0.0092	15	0.0408	14	0.8514
23	0.2487	9	0.0231	12	0.0585	35	0.0354	16	0.0716	15	0.1378
24	0.2202	10	0.5550	13	0.4072	35.2	0.0023	17	0.2548	16	0.0023
25	0.2818	11	0.1116	14	0.1024	36	0.0770	18	0.2140	17	0.0008
26	0.0308	12	0.0131	15	0.0123	36.2	0.0008	18.3	0.0023	Null	0.0008
27	0.0015	13	0.2818	20	0.0008	37	0.2502	19	0.2125		
		14	0.0131			37.2	0.0008	19.3	0.0015		
						37.3	0.0008	20	0.1493		
						38	0.2279	21	0.0362		
						39	0.2032	22	0.0123		
						40	0.1008	23	0.0008		
						40.2	0.0008				
						41	0.0531				
						42	0.0162				
						43	0.0123				
						44	0.0062				
						45	0.0015				
						45.2	0.0008				
GD	0.7645	GD	0.5997	GD	0.6459	GD	0.8241	GD	0.8142	GD	0.2562

アレル	DYS449	アレル	DYS393	アレル	DYS439	アレル	DYS481	アレル	DYS533
22	0.0008	10	0.0023	9	0.0008	19	0.0015	9	0.0008
25	0.0046	11	0.0123	10	0.0162	20	0.0208	10	0.0285
26	0.0038	12	0.2025	11	0.1855	21	0.1901	11	0.4758
27	0.0162	13	0.6105	12	0.5851	22	0.0654	12	0.4172
28	0.0454	14	0.1393	13	0.1863	23	0.1632	13	0.0570
29	0.0939	15	0.0323	14	0.0239	24	0.1024	14	0.0192
29.1	0.0015	16	0.0008	15	0.0023	25	0.0862	15	0.0015
29.2	0.0008					26	0.2017		
30	0.2186					27	0.0947		
30.2	0.0015					28	0.0416		
31	0.2517					29	0.0162		
32	0.1863					30	0.0100		
33	0.0885					31	0.0054		
34	0.0593					33	0.0008		
35	0.0231								
35.1	0.0008								
36	0.0023								
37	0.0008								
GD	0.8317	GD	0.5662	GD	0.5882	GD	0.8635	GD	0.5956

アレル	DYS385	アレル	DYS385	アレル	DYS385	アレル	DYF387S1	アレル	DYF387S1
9,15	0.0031	13,15	0.0285	17	0.0008	31,39	0.0008	36,39,40	0.0008
9,18	0.0015	13,16	0.0285	17,18	0.0008	33	0.0008	36,40	0.0223
9,19	0.0008	13,17	0.1309	18	0.0015	33,37	0.0008	36,41	0.0015
9,20	0.0008	13,18	0.0377	18,19	0.0054	34	0.0069	36,42	0.0015
9,2,18	0.0023	13,19	0.0216	20	0.0008	34,35	0.0015	37	0.1740
10	0.0023	13,20	0.0069	20,21	0.0008	34,36	0.0038	37,38	0.0616
10,11	0.0008	13,21	0.0046	22	0.0008	34,37	0.0085	37,38,39	0.0008
10,12	0.0023	13,22	0.0023	GD	0.9498	34,37,39	0.0008	37,39	0.0339
10,15	0.0008	13,23	0.0015			34,38	0.0023	37,40	0.0085
10,16	0.0023	13,24	0.0038			34,38,39	0.0008	37,41	0.0023
10,17	0.0223	13,25	0.0008			34,39	0.0092	38	0.0454
10,18	0.0793	13,26	0.0008			34,40	0.0054	38,39	0.0123
10,19	0.0762	13,27	0.0008			35	0.0331	38,40	0.0038
10,20	0.0978	13,2,19	0.0008			35,36	0.0054	38,41	0.0015
10,21	0.0223	14	0.0062			35,37	0.0239	39	0.0177
10,22	0.0038	14,15	0.0023			35,37,38	0.0008	39,40	0.0046
10,23	0.0008	14,15,16,17	0.0008			35,37,39	0.0023	40	0.0031
11	0.0031	14,16	0.0123			35,37,40	0.0038	41	0.0008
11,12	0.0146	14,17	0.0485			35,37.2	0.0008	Null	0.0008
11,12,13	0.0008	14,18	0.0239			35,38	0.0423	GD	0.9212
11,16	0.0054	14,19	0.0154			35,38,39	0.0062		
11,17	0.0085	14,20	0.0123			35,38,40	0.0038		
11,18	0.0123	14,21	0.0023			35,39	0.1509		
11,19	0.0108	14,23	0.0008			35,39,40	0.0108		
11,20	0.0077	14,25	0.0015			35,39,41	0.0008		
11,21	0.0023	15	0.0023			35,40	0.0685		
12	0.0139	15,16	0.0015			35,40,41	0.0015		
12,13	0.0108	15,17	0.0069			35,41	0.0092		
12,14	0.0062	15,18	0.0062			35,43	0.0008		
12,15	0.0085	15,19	0.0023			36	0.0354		
12,16	0.0146	15,20	0.0015			36,37	0.0439		
12,17	0.0246	15,21	0.0038			36,37,38	0.0015		
12,18	0.0139	15,22	0.0015			36,37,39	0.0015		
12,19	0.0231	16	0.0054			36,38	0.0408		
12,20	0.0146	16,17	0.0038			36,38,39	0.0008		
12,22	0.0015	16,20	0.0046			36,38,40	0.0023		
13	0.0054	16,21	0.0008			36,38.3	0.0008		
13,14	0.0293	16,22	0.0015			36,39	0.0693		

表 2-10 ハプログループごとの各Y-STRにおけるアレル頻度および gene diversity (GD)

DYS576	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
12									0.0094	
14				0.0116			0.0024			
15				0.0058		0.0556	0.0048	0.0288		
16	0.0694			0.0349	0.0045	0.2778	0.0459	0.1151	0.0094	
16.2				0.0058						
17	0.2500	0.0571	1.0000	0.1686	0.0633	0.2778	0.1618	0.1799	0.1604	
18	0.3056	0.1857		0.2384	0.3394	0.2222	0.2778	0.2518	0.2830	
19	0.3056	0.4143		0.3488	0.4344	0.1667	0.3188	0.2446	0.3302	0.6000
20	0.0556	0.2714		0.1395	0.1403		0.1425	0.1295	0.1509	
21	0.0139	0.0714		0.0465	0.0181		0.0411	0.0504	0.0566	0.4000
22							0.0048			
GD	0.7531	0.7222	-	0.7745	0.6752	0.8105	0.7727	0.8169	0.7662	0.6000
DYS389I	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
10									0.0094	
11					0.0045		0.0242	0.0216	0.2075	
12	0.0417	0.0429	1.0000	0.0349			0.0749	0.6403	0.7264	
13	0.4167	0.8143		0.6628	0.2353	0.4444	0.1908	0.2950	0.0472	0.2000
14	0.5000	0.1429		0.2849	0.7421	0.5556	0.6860	0.0432	0.0094	0.6000
15	0.0417			0.0058	0.0181		0.0193			0.2000
16							0.0048			
13,14				0.0116						
GD	0.5810	0.3193	-	0.4810	0.3954	0.5229	0.4876	0.5043	0.4309	0.7000
DYS635	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
18							0.0048			
19				0.0058			0.0072		0.1604	
20	0.0694	0.0714		0.0872	0.0633	0.1667	0.6232	0.1295	0.5094	
21	0.7500	0.8000		0.6337	0.8054	0.2778	0.2947	0.3741	0.1887	
22	0.1806	0.1286	1.0000	0.1453	0.1176	0.1667	0.0531	0.2374	0.1226	1.0000
23				0.0814	0.0090	0.2778	0.0145	0.1942	0.0189	
24				0.0407	0.0045	0.1111	0.0024	0.0504		
25				0.0058				0.0072		
26								0.0072		
GD	0.4057	0.3433	-	0.5646	0.3348	0.8235	0.5229	0.7520	0.6701	0.0000
DYS389II	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
25								0.0072		
26							0.0024	0.0072	0.0472	
27	0.0278				0.0045		0.0507	0.0504	0.2547	
28	0.0833			0.0291		0.1111	0.1401	0.3453	0.4434	
29	0.3889	0.6857	1.0000	0.1802	0.0181	0.2222	0.3430	0.2734	0.2075	0.2000
30	0.4167	0.2857		0.4651	0.2217	0.3889	0.4130	0.2302	0.0377	0.6000
31	0.0833	0.0286		0.2151	0.6697	0.2778	0.0411	0.0647	0.0094	0.2000
32				0.0930	0.0860		0.0097	0.0144		
33				0.0058				0.0072		
29,30				0.0116						
GD	0.6698	0.4538	-	0.6993	0.4969	0.7516	0.6894	0.7513	0.6983	0.7000
DYS627	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
14							0.0024			
15									0.0094	
16	0.0139						0.0024		0.0283	
17	0.0556						0.0097		0.0189	
18	0.0556	0.1000		0.0116	0.0136		0.0242	0.0216	0.1509	
18.2							0.0072			
19	0.0417	0.4143		0.1686	0.0136	0.0556	0.0773	0.0719	0.3019	0.2000
20	0.0278	0.3143	1.0000	0.2151	0.1131	0.3333	0.2826	0.3669	0.2170	
21	0.1111	0.0714		0.2674	0.5656	0.3889	0.3140	0.2734	0.1887	0.2000
22	0.2500	0.0571		0.1919	0.2308	0.2222	0.2077	0.1655	0.0566	0.6000
22.1	0.0139									
23	0.2222	0.0286		0.0756	0.0407		0.0483	0.0576	0.0283	
24	0.1806	0.0143		0.0581	0.0226		0.0193	0.0360		
25	0.0139			0.0058			0.0048	0.0072		

(次ページに続く)

26	0.0139			0.0058						
GD	0.8455	0.7205	-	0.8124	0.6143	0.7255	0.7708	0.7584	0.8058	0.7000
DYS460	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
7									0.0094	
8								0.0072		
9	0.0972			0.0523	0.0090			0.2590	0.6132	
10	0.2917	0.1571		0.3837	0.1357	0.1667	0.1715	0.3381	0.2547	1.0000
11	0.5556	0.7571	1.0000	0.4767	0.7738	0.7778	0.7681	0.3669	0.1132	
12	0.0556	0.0857		0.0814	0.0814	0.0556	0.0556	0.0288	0.0094	
13				0.0058			0.0024			
14							0.0024			
GD	0.6021	0.4004	-	0.6197	0.3779	0.3856	0.3784	0.6880	0.5513	0.0000
DYS458	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
12	0.0139									
13	0.0556				0.0045					
14				0.0174	0.0543					
14.1						0.1667				
15	0.1250			0.4535	0.7285	0.0556	0.0362	0.0144	0.0189	
16	0.4028	0.1000		0.3198	0.1674	0.4444	0.0845	0.1942	0.1226	0.8000
16.1						0.0556				
17	0.2500	0.1143		0.1395	0.0452	0.1111	0.2947	0.2662	0.1698	
18	0.0972	0.2000		0.0640		0.1111	0.2947	0.2590	0.4906	
19	0.0278	0.3571		0.0058		0.0556	0.2053	0.1871	0.1321	0.2000
20	0.0278	0.1571					0.0725	0.0647	0.0566	
21		0.0714					0.0072	0.0144	0.0094	
22			1.0000				0.0024			
23							0.0024			
GD	0.7559	0.7909	-	0.6721	0.4382	0.7843	0.7723	0.7904	0.7010	0.4000
DYS19	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
12	0.0139									
13		0.9286				0.1111			0.0377	1.0000
14		0.0714		0.0116		0.7778	0.0290		0.4340	
15	0.5139			0.5814	0.1041	0.1111	0.7536	0.2590	0.3774	
16	0.4028		1.0000	0.2674	0.2127		0.1908	0.4964	0.1415	
17	0.0694			0.1279	0.6742		0.0242	0.2446	0.0094	
18				0.0116	0.0090		0.0024			
GD	0.5767	0.1346	-	0.5772	0.4915	0.3922	0.3952	0.6312	0.6539	0.0000
YGATAH4	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
10	0.1528				0.0181	0.1667	0.0290	0.0072		1.0000
11	0.7917	0.1714	1.0000	0.4593	0.8281	0.5000	0.3430	0.2662	0.3302	
12	0.0556	0.7571		0.4826	0.1493	0.2778	0.5797	0.6403	0.6038	
13		0.0714		0.0581	0.0045	0.0556	0.0483	0.0863	0.0566	
14									0.0094	
GD	0.3517	0.3979	-	0.5560	0.2930	0.6797	0.5444	0.5154	0.5281	0.0000
DYS448	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
14		0.0143								
15				0.0058						
16				0.2035			0.0024			
17		0.0143		0.5407			0.0266	0.0072		
18	0.0139	0.9286		0.2442	0.1176	0.1667	0.8792	0.0935	0.0189	
19	0.0278	0.0143	1.0000	0.0058	0.8326	0.7222	0.0797	0.3669	0.4623	0.6000
20	0.0972				0.0498	0.1111	0.0097	0.4820	0.4528	0.4000
21	0.7500							0.0360	0.0566	
22	0.0556									
Null	0.0556	0.0286					0.0024	0.0144	0.0094	
GD	0.4268	0.1383	-	0.6101	0.2918	0.4641	0.2203	0.6273	0.5831	0.6000
DYS391	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
8				0.0058						
9	0.1111	0.0143		0.0116	0.0136		0.0048	0.0072		0.6000
10	0.7917	0.8571	1.0000	0.8721	0.8326	0.9444	0.9275	0.8561	0.8208	0.2000
11	0.0972	0.1286		0.1105	0.1538	0.0556	0.0628	0.1295	0.1792	0.2000
12							0.0048	0.0072		

(次ページに続く)

GD	0.3564	0.2522	-	0.2284	0.2842	0.1111	0.1360	0.2520	0.2970	0.7000
DYS456	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
12							0.0024	0.0072		
13								0.0072		
14	0.0556			0.0116	0.0181	0.1667	0.0362	0.3525	0.1038	
15	0.7639	0.2429		0.4942	0.9276	0.3889	0.7971	0.5252	0.6509	0.6000
16	0.1806	0.6143	1.0000	0.3721	0.0498	0.2222	0.1401	0.0935	0.2170	0.4000
17		0.1429		0.1163	0.0045	0.1111	0.0121	0.0144	0.0283	
18				0.0058		0.1111	0.0097			
19							0.0024			
GD	0.3862	0.5511	-	0.6072	0.1374	0.7908	0.3443	0.5951	0.5226	0.6000
DYS390	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
21							0.0121			
22	0.1250					0.2222	0.5894	0.0288	0.0472	
23	0.5694	0.0714		0.2616	0.0045	0.7222	0.3092	0.0647	0.5000	
24	0.2639	0.7857		0.1977	0.0905	0.0556	0.0652	0.5468	0.3585	0.6000
25	0.0417	0.1286	1.0000	0.4709	0.8145		0.0217	0.3165	0.0943	0.4000
26		0.0143		0.0698	0.0860		0.0024	0.0360		
27					0.0045			0.0072		
GD	0.5970	0.3660	-	0.6697	0.3225	0.4510	0.5535	0.5988	0.6162	0.6000
DYS438	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
7								0.0072		
8					0.0045		0.0024			
9				0.1105	0.0090	0.0556	0.0024	0.0360		
10	0.9722	1.0000	1.0000	0.5349	0.9683	0.8333	0.0942	0.9281	0.4245	
11	0.0278			0.3547	0.0181	0.1111	0.0024	0.0144	0.5660	0.4000
12							0.0193	0.0144	0.0094	0.6000
13							0.8382			
14							0.0411			
GD	0.0548	0.0000	-	0.5793	0.0622	0.3072	0.2872	0.1379	0.5040	0.6000
DYS392	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
10			1.0000							
11	0.9306	1.0000		0.8895	0.9774		0.0024			
12	0.0556			0.0930	0.0181		0.0121	0.0144	0.3679	
13	0.0139			0.0174	0.0045		0.8744	0.9209	0.0755	
14						0.6667	0.1063	0.0576	0.5094	0.6000
15						0.3333	0.0024	0.0072	0.0472	0.4000
20							0.0024			
GD	0.1326	0.0000	-	0.2009	0.0446	0.4706	0.2245	0.1495	0.6029	0.6000
DYS518	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
33									0.0094	
34							0.0024		0.1038	
35	0.0139			0.0291	0.0226	0.0556	0.0072	0.0288	0.2358	
35.2										0.6000
36	0.0417	0.0429		0.0349	0.1131	0.2778	0.0459	0.0432	0.2358	
36.2				0.0058						
37	0.1528	0.1000	1.0000	0.1686	0.5837	0.4444	0.1812	0.1583	0.2358	
37.3					0.0045					
38	0.2917	0.3143		0.1628	0.2308	0.1667	0.2705	0.1583	0.1226	
39	0.2917	0.4143		0.2267	0.0407		0.2488	0.2950	0.0566	
40	0.1111	0.0857		0.1395	0.0045	0.0556	0.1473	0.1799		
40.2										0.2000
41	0.0694	0.0429		0.1105			0.0676	0.0935		
42				0.0523			0.0169	0.0072		
43				0.0465			0.0097	0.0216		
44	0.0278			0.0174			0.0024	0.0144		
45				0.0058						
45.2										0.2000
GD	0.7977	0.7188	-	0.8596	0.5937	0.7320	0.8052	0.8243	0.8117	0.7000
DYS570	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
14	0.0139			0.0058			0.0024	0.0144		
15	0.3889			0.0581	0.0271		0.0024	0.0216		

(次ページに続く)

16	0.3194	0.0143		0.1105	0.0950	0.0556	0.0072	0.0360	0.1415	
17	0.0972	0.1286		0.0640	0.7511	0.3333	0.0966	0.1799	0.4245	
18	0.1250	0.1857		0.1744	0.1131	0.2222	0.2657	0.3022	0.2642	0.2000
18.3								0.0216		
19	0.0417	0.4000		0.4302	0.0136	0.1667	0.2367	0.2518	0.1226	0.4000
19.3								0.0072		
20	0.0139	0.2143		0.1221		0.2222	0.2802	0.1367	0.0472	0.4000
21		0.0571		0.0233			0.0773	0.0216		
22			1.0000	0.0116			0.0290	0.0072		
23							0.0024			
GD	0.7297	0.7503	-	0.7536	0.4149	0.8039	0.7805	0.7970	0.7195	0.8000
DYS437	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
13	0.0278			0.0349		0.0556				
14	0.9306	0.9857	1.0000	0.9535	0.9955	0.9444	0.9903	0.5396	0.1038	0.6000
15	0.0278	0.0143		0.0116	0.0045		0.0097	0.4388	0.8868	0.4000
16								0.0144	0.0094	
17								0.0072		
Null	0.0139									
GD	0.1342	0.0286	-	0.0900	0.0090	0.1111	0.0192	0.5198	0.2047	0.6000
DYS449	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
22						0.0556				
25	0.0139						0.0121			
26							0.0121			
27	0.0556			0.0116	0.0045	0.1111	0.0072	0.0504		
28	0.0833			0.0407		0.4444	0.0580	0.0432		
29	0.1111			0.0349	0.0226	0.2222	0.2174	0.0360		
29.1							0.0048			
29.2							0.0024			
30	0.1806	0.0143	1.0000	0.1686	0.2036	0.1667	0.3599	0.1511	0.0189	1.0000
30.2					0.0045		0.0024			
31	0.2222	0.0429		0.2035	0.5068		0.1957	0.3525	0.0943	
32	0.1667	0.1143		0.3256	0.2036		0.0918	0.2302	0.3396	
33	0.1528	0.1429		0.1570	0.0407		0.0242	0.0935	0.2358	
34		0.3857		0.0581	0.0090		0.0097	0.0216	0.2453	
35	0.0139	0.2429			0.0045		0.0024	0.0216	0.0566	
35.1		0.0143								
36		0.0286							0.0094	
37		0.0143								
GD	0.8560	0.7665	-	0.7978	0.6609	0.7516	0.7740	0.7902	0.7635	0.0000
DYS393	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
10				0.0174						
11				0.0174			0.0024	0.0863		
12		0.0143	1.0000	0.1570	0.0136		0.0242	0.7986	0.8585	
13	0.1528	0.1857		0.6395	0.9367	0.8333	0.8623	0.1079	0.1321	0.4000
14	0.3472	0.7286		0.1686	0.0452	0.1667	0.1111	0.0072	0.0094	0.6000
15	0.4861	0.0714			0.0045					
16	0.0139									
GD	0.6283	0.4356	-	0.5405	0.1210	0.2941	0.2441	0.3456	0.2478	0.6000
DYS439	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
9	0.0139									
10	0.0694			0.0116		0.2778	0.0097	0.0072	0.0283	
11	0.4167		1.0000	0.0988	0.1991	0.5556	0.1280	0.3453	0.1981	0.6000
12	0.4167	0.3000		0.5465	0.7149	0.1667	0.6618	0.5180	0.5566	0.2000
13	0.0833	0.5286		0.3198	0.0724		0.1812	0.1223	0.1981	
14		0.1429		0.0233	0.0136		0.0169	0.0072	0.0189	0.2000
15		0.0286					0.0024			
GD	0.6498	0.6182	-	0.5921	0.4458	0.6209	0.5136	0.6017	0.6164	0.7000
DYS481	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
19							0.0024			
20							0.0604			
21	0.0139					0.0556	0.5580	0.0072	0.0189	
22		0.0143				0.7222	0.0676	0.0360	0.3302	
23	0.0417	0.0286				0.2222	0.2053	0.3309	0.5377	

(次ページに続く)

24	0.3194	0.0571		0.0291	0.0090		0.0870	0.2662	0.0755	1.0000
25	0.4028	0.2429		0.0523	0.1041		0.0072	0.1511	0.0189	
26	0.1111	0.4286		0.1686	0.6833		0.0072	0.1583	0.0189	
27	0.0972	0.1857	1.0000	0.3198	0.1357		0.0048	0.0504		
28	0.0139	0.0429		0.2442	0.0271					
29				0.0872	0.0226					
30				0.0640	0.0090					
31				0.0291	0.0090					
33				0.0058						
GD	0.7218	0.7271	-	0.7982	0.5047	0.4510	0.6321	0.7734	0.6007	0.0000
DYS533	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
9	0.0139									
10				0.0407	0.0045		0.0386	0.0288	0.0283	
11	0.1667	0.0857		0.0988	0.0679	0.0556	0.8382	0.6835	0.8396	
12	0.6528	0.8000		0.6977	0.8054	0.7222	0.1135	0.2302	0.1321	0.6000
13	0.1111	0.1143	1.0000	0.1047	0.1041	0.0556	0.0097	0.0288		0.2000
14	0.0556			0.0581	0.0090	0.1667		0.0288		0.2000
15					0.0090					
GD	0.5379	0.3445	-	0.4903	0.3372	0.4706	0.2837	0.4809	0.2794	0.7000
DYS385	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
9,15				0.0233						
9,18							0.0048			
9,19	0.0139									
9,20							0.0024			
9,2,18							0.0072			
10							0.0072			
10,11	0.0139									
10,12	0.0278						0.0024			
10,15							0.0024			
10,16	0.0278						0.0024			
10,17	0.0139						0.0652			
10,18				0.0058			0.2246			
10,19	0.0833						0.2174			
10,20	0.1389						0.2633	0.0072		
10,21	0.0278						0.0604			
10,22							0.0121			
10,23							0.0024			
11	0.0139							0.0216		
11,12	0.0694					0.7222				
11,12,13						0.0556				
11,16	0.0278			0.0058				0.0072	0.0094	
11,17	0.0833			0.0116			0.0072			
11,18	0.0972				0.0045		0.0169	0.0072		
11,19	0.1111			0.0058			0.0048	0.0072	0.0094	
11,20	0.0417						0.0048	0.0360		
11,21							0.0048			
12	0.0278			0.0291		0.0556	0.0048		0.0660	
12,13						0.1667	0.0193			
12,14	0.0278			0.0116			0.0072		0.0094	
12,15	0.0417	0.0857			0.0045		0.0024			
12,16				0.0233	0.0045				0.1132	
12,17				0.1047	0.0136		0.0024	0.0288	0.0377	
12,18				0.0116			0.0024	0.0576	0.0660	
12,19	0.0278			0.0174	0.0136			0.1151	0.0472	
12,20	0.0278			0.0058				0.1079	0.0094	
12,22								0.0144		
13	0.0139						0.0048		0.0189	
13,14	0.0139	0.3000		0.0058	0.0498		0.0072			
13,15		0.4571			0.0045				0.0094	
13,16		0.0571		0.0523	0.0769				0.0283	
13,17				0.1279	0.5385		0.0024		0.1132	
13,18				0.0349	0.0860		0.0242	0.0144	0.1038	
13,19				0.0116	0.0317			0.0216	0.1415	
13,20					0.0045			0.0216	0.0377	
13,21								0.0360	0.0094	
13,22					0.0090			0.0072		

(次ページに続く)

13,23								0.0144		
13,24								0.0360		
13,25								0.0072		
13,26								0.0072		
13,27								0.0072		
13,2,19								0.0072		
14		0.0143		0.0116	0.0090		0.0048			
14,15		0.0429								
14,15,16,17				0.0058						
14,16				0.0640	0.0181					
14,17				0.1860	0.1086			0.0216	0.0094	
14,18				0.0988	0.0045		0.0024	0.0791	0.0094	
14,19				0.0116	0.0045			0.0288	0.1132	
14,20								0.0935		
14,21								0.0072		
14,23										0.2000
14,25								0.0144		
15		0.0429								
15,16				0.0116						
15,17				0.0349	0.0045					
15,18				0.0291				0.0072	0.0189	
15,19				0.0058				0.0144		
15,20								0.0072	0.0094	
15,21								0.0288		
15,22										0.4000
16	0.0139			0.0291						
16,17			1.0000	0.0233						
16,20								0.0360	0.0094	
16,21								0.0072		
16,22										0.4000
17					0.0045					
17,18								0.0072		
18					0.0045			0.0072		
18,19								0.0432		
20	0.0139									
20,21								0.0072		
22							0.0024			
GD	0.9421	0.6965	-	0.9187	0.6835	0.4706	0.8252	0.9504	0.9233	0.8000
DYF387S1	C-M130* N = 72	C-M131 N = 70	D-M174* N = 1	D-M57* N = 172	D-M125 N = 221	N-M231 N = 18	O-M175* N = 414	O-M122* N = 139	O-M134 N = 106	Q-P36.2 N = 5
31,39							0.0024			
33				0.0058						
33,37										
34				0.0349	0.0045					
34,35				0.0116						
34,36	0.0139			0.0174					0.0094	
34,37	0.0833			0.0058	0.0045		0.0024		0.0189	
34,37,39		0.0143								
34,38	0.0139							0.0072		
34,38,39		0.0143								
34,39							0.0217		0.0189	
34,40							0.0145		0.0094	
35				0.0756	0.0814	0.0556	0.0169		0.0094	
35,36						0.0556	0.0024		0.0472	
35,37	0.0139				0.0045		0.0193		0.1698	
35,37,38		0.0143								
35,37,39	0.0139	0.0286								
35,37,40		0.0571								
35,37.2									0.0094	
35,38	0.0417	0.0429			0.0045		0.0628	0.0432	0.1415	
35,38,39		0.1143								
35,38,40		0.0571								
35,39	0.0139	0.0714					0.3937	0.0216	0.1321	
35,39,40		0.1429					0.0024			
35,39,41		0.0143								
35,40		0.0286					0.1884		0.0566	
35,40,41		0.0143					0.0024			
35,41		0.0429					0.0145			
35,43							0.0024			

(次ページに続く)

36				0.1512	0.0362	0.1111	0.0048	0.0360		
36,37	0.0278				0.1403		0.0097	0.0504	0.0283	
36,37,38	0.0139				0.0045					
36,37,39		0.0286								
36,38	0.0694				0.0362	0.0556	0.0266	0.1583	0.0472	
36,38,39		0.0143								
36,38,40		0.0286						0.0072		
36,38,3								0.0072		
36,39	0.0556	0.1000					0.0894	0.1655	0.1415	
36,39,40		0.0143								
36,40	0.0139	0.0857					0.0386	0.0288	0.0094	
36,41							0.0048			
36,42							0.0024			
37	0.0833		1.0000	0.5000	0.4796	0.6111		0.0288		
37,38	0.1250			0.0058	0.1629		0.0121	0.1223	0.0283	0.2000
37,38,39	0.0139									
37,39	0.0694				0.0136	0.0556	0.0193	0.1727	0.0094	
37,40	0.0278						0.0072	0.0144	0.0189	
37,41								0.0144	0.0094	
38	0.2083			0.1628	0.0181	0.0556	0.0072	0.0144	0.0094	0.6000
38,39	0.0278	0.0143			0.0045		0.0193	0.0216		0.2000
38,40	0.0139						0.0024	0.0216		
38,41	0.0139							0.0072		
39	0.0278	0.0143		0.0233	0.0045		0.0048	0.0216	0.0755	
39,40	0.0139						0.0024	0.0288		
40		0.0286		0.0058				0.0072		
41		0.0143								
Null							0.0024			
GD	0.9202	0.9412	-	0.6967	0.7171	0.6340	0.7945	0.8983	0.9055	0.7000

表 2-11 各 Y-STR の GD と変異率[32]の間におけるピアソンの積率相関係数

	全試料	C- M130*	C- M131	D- M57*	D- M125	O- M175*	O- M122*	O- M134	N- M231	Q- P36.2
試料数	1299	72	70	172	221	414	139	106	18	5
相関係数	0.51	0.72	0.76	0.65	0.75	0.77	0.66	0.63	0.06	0.19
<i>p</i> 値	0.01207	0.00011	0.00002	0.00085	0.00004	0.00002	0.00059	0.00142	0.79317	0.37663

表 2-13 日本人集団と中国の民族の間の R_{st}

	N	Japan (本研究)	Gansu, China [Dongxiang]	Guizhou, China [Gelao]	Guangdong, China [Han]	Gansu, China [Hui]	Hainan, China [Li]	Guizhou, China [Miao]	Gansu, China [Tibetan]	Qinghai, China [Tibetan]	Hubei, China [Tujia]	Guangxi, China [Zhuang]
Japan (本研究)	1233	-	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Gansu, China [Dongxiang]	447	0.1193	-	0.0000	0.0000	0.0018	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Guizhou, China [Gelao]	297	0.0646	0.0563	-	0.0000	0.0000	0.0000	0.0007	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Guangdong, China [Han]	1253	0.0542	0.0770	0.0148	-	0.0000	0.0000	0.0457	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Gansu, China [Hui]	377	0.0870	0.0053	0.0320	0.0475	-	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Hainan, China [Li]	524	0.1023	0.0921	0.0296	0.0467	0.0750	-	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Guizhou, China [Miao]	220	0.0520	0.0667	0.0117	0.0028	0.0362	0.0554	-	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Gansu, China [Tibetan]	545	0.1106	0.0702	0.0883	0.0923	0.0542	0.1517	0.0849	-	0.0000	0.0000	0.0000
Qinghai, China [Tibetan]	511	0.2103	0.0866	0.1566	0.1863	0.0878	0.2054	0.1850	0.1120	-	0.0000	0.0000
Hubei, China [Tujia]	391	0.1316	0.0768	0.0397	0.0823	0.0611	0.0947	0.0737	0.1006	0.1547	-	0.0000
Guangxi, China [Zhuang]	2314	0.0981	0.1094	0.0491	0.0441	0.0876	0.0228	0.0543	0.1630	0.2117	0.1335	-

左上から右下への対角線よりも、下側に R_{st} 、上側に p 値が記載されている。

表 2-14 日本人の Y-STR において観察されたマイクロバリエーションの塩基配列

試料 ID	ハプログループ	Y-STR	アレル	塩基配列 (5' - 3')
DNA 007	-	DYS576	19	[AAAG] ₁₉
Y00585	D-M57*		16.2	[AAAG] ₁₅ AA [AAAG] ₁
DNA 007	-	DYS627	21	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG] ₆ [AAAG] ₁₈ N ₈₂ [AAGG] ₃
Y00068	O-M175*		18.2	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG]₅ [AAAG] ₁₆ N ₈₂ [AAGG] ₃
Y00105	O-M175*		18.2	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG]₅ [AAAG] ₁₆ N ₈₂ [AAGG] ₃
Y00455	O-M175*		18.2	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG]₅ [AAAG] ₁₆ N ₈₂ [AAGG] ₃
Y00195	C-M130*		22.1	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG] ₆ [AAAG] ₁₂ A [AAAG] ₇ N ₈₂ [AAGG] ₃
Y00546	-		23.2	[AGAA] ₃ N ₁₆ [AG]₅ [AAAG] ₂₁ N ₈₂ [AAGG] ₃
DNA 007	-	DYS458	17	CAAT [GAAA] ₃ AGGAAG [GAAA] ₁₇ GGAGGGTGGGCGTGGTGGCT
Y00611	N-M231		14.1	CAAT [GAAA] ₃ AGGAAG [GAAA] ₁₄ G A GAGGGTGGGCGTGGTGGCT
Y00755	N-M231		14.1	CAAT [GAAA] ₃ AGGAAG [GAAA] ₁₄ G A GAGGGTGGGCGTGGTGGCT
Y01252	N-M231		14.1	CAAT [GAAA] ₃ AGGAAG [GAAA] ₁₄ G A GAGGGTGGGCGTGGTGGCT
Y01160	N-M231		16.1	CAAT [GAAA] ₃ AGGAAG [GAAA] ₁₆ G A GAGGGTGGGCGTGGTGGCT
DNA 007	-	DYS518	37	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₁₅ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₃ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00079	Q-P36.2		35.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₂ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₂ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00116	Q-P36.2		35.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₂ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₂ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00126	Q-P36.2		35.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₂ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₂ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y01067	D-M57*		36.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₁₄ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁ AA [AAAG] ₁₂ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00544	-		37.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₃ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₃ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00175	D-M125		37.3	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₁₆ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₀ AAA [AAAG] ₂ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00685	Q-P36.2		40.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₅ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₄ N ₂₇ [AAGG] ₄
Y00089	Q-P36.2		45.2	[AAAG] ₃ [GAAG] ₁ [AAAG] ₂ AA [AAAG] ₁₅ [GGAG] ₁ [AAAG] ₄ N ₆ [AAAG] ₁₉ N ₂₇ [AAGG] ₄
DNA 007	-	DYS570	17	[TTTC] ₁₇
Y00442	O-M122*		18.3	[TTTC] ₁₃ TTC [TTTC] ₅
Y00680	O-M122*		18.3	[TTTC] ₁₃ TTC [TTTC] ₅
Y00880	O-M122*		18.3	[TTTC] ₁₃ TTC [TTTC] ₅

(次ページに続く)

Y00502	O-M122*		19.3	[TTTC] ₁₄ TTC [TTTC] ₅
Y00535	-		19.3	[TTTC] ₁₄ TTC [TTTC] ₅
DNA 007	-	DYS385a	14	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₄
		DYS385b	11	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₁
Y00031	O-M175*	DYS385a	9.2	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₅ AA [GAAA] ₄
		DYS385b	18	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₈
Y00166	O-M175*	DYS385a	9.2	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₅ AA [GAAA] ₄
		DYS385b	18	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₈
Y00859	O-M175*	DYS385a	9.2	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₅ AA [GAAA] ₄
		DYS385b	18	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₈
Y00802	O-M122*	DYS385a	13.2	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₇ GA [GAAA] ₆
		DYS385b	19	[AAGG] ₄ N ₁₄ [AAAG] ₃ N ₁₂ [AAAG] ₃ N ₂₉ [AAGG] ₆ [GAAA] ₁₉
DNA 007	-	DYS449	30	CTCTCTTT [TTCT] ₁₆ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₅
Y00379	O-M175*		29.1	CTCTCTTT [TTCT] ₇ T [TTCT] ₆ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₇
Y00501	O-M175*		29.1	CTCTCTTT [TTCT] ₇ T [TTCT] ₆ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₇
Y01026	O-M175*		29.2	CTCTCTTT [TTCT] ₁ TT [TTCT] ₁₄ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₅
Y00277	D-M125		30.2	CTCTCTTT [TTCT] ₁ TT [TTCT] ₁₁ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₉
Y00416	O-M175*		30.2	CTCTCTTT [TTCT] ₁₆ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC [TTCT] ₁₁ TT [TTCT] ₄
Y00180	C-M131		35.1	CTCTCTTT [TTCT] ₁₅ N ₂₂ [TTCT] ₃ TTTCCTCTTTCC T [TTCT] ₂₁
DNA 007	-	DYF387S1 (23.8 Mb)	35	CAAGAAAAAAA N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₉ [AAAG] ₁₃
		DYF387S1 (25.9 Mb)	37	CAAGAAAAAAA N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₁₀ [AAAG] ₁₄
Y00626	O-M134	DYF387S1 (23.8 Mb)	35	CAAGAAAAAAA N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₈ [AAAG] ₁₄
		DYF387S1 (25.9 Mb)	37.2	CAAGAAAAAAA N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₁₁ [AAAG] ₁₀ AA [AAAG] ₃
Y00312	O-M122*	DYF387S1 (23.8 Mb)	36	CAAGAAAAAAA N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₁₁ [AAAG] ₁₂
		DYF387S1 (25.9 Mb)	38.3	CAAGAAAAAAA- N ₂₀ [AAAG] ₃ [GTAG] ₁ [GAAG] ₄ N ₂₀ [GAAG] ₁₁ [AAAG] ₁₅

マイクロバリエーションの原因であると推定される変異箇所を赤字で示す。

表 2-15 各集団における discrimination capacity (DC) および DYF387S1 のアレルが 3 種類以上観察された試料の頻度

集団	地域	試料数	Discrimination capacity (DC)		DYF387S1 アレル数 3 以上の 試料	参考
			Y-STR 16 種類 (Yfiler)	Y-STR 25 種類 (Yfiler Plus)		
日本人	日本 北海道、本州、四国 九州、沖縄	1299	0.872209	0.996151	3.9%	今回
韓国人	韓国	306	報告なし	0.9935	1.6%	[71]
中国人	中国 香港	402	報告なし	0.997512	2.0%	[72]
漢民族	中国 河南省	1225	0.8694	0.9894	0.0%	[73]
漢民族	中国 広東省	1007	0.965	0.996	0.9%	[74]
漢民族	中国 山東省 (徳州市)	2000	0.9355	1	0.0%	[75]
回族	中国 河南省、甘肅省、青海省 陝西省、寧夏回族自治区 新疆ウイグル自治区 山東省、四川省、雲南省	650	0.9169	0.9600	2.0%	[66]
イ族	中国 貴州省、四川省、雲南省	510	報告なし	0.9490	2.9%	[64]
アラブ人	サウジアラビア 東部、西部、南部、北部	503	0.739563	0.950298	0.0%	[76]
カザフ人	カザフスタン	300	0.6766	0.9000	0.0%	[77]
イタリア人	イタリア イタリア本土 サルデーニャ島	203	0.9704	0.9852	報告なし	[78]
オーストリア人	オーストリア ザルツブルク州 オーバーエスターライヒ州	425	0.978824	0.997647	3.5%	[63]
ポーランド人	ポーランド	496	0.9315	0.9899	3.8%	[62]

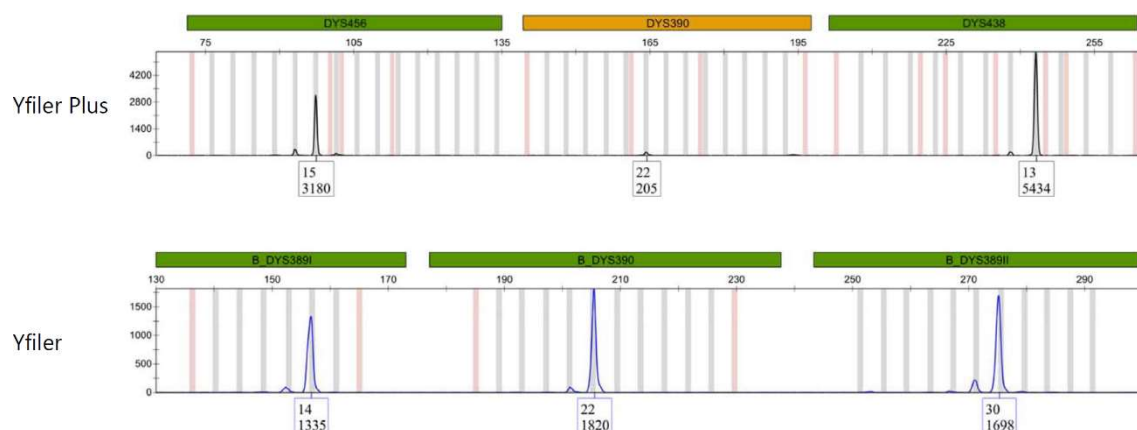


図 2-1 試料 Y00912 の DYS390 における Yfiler Plus キットと Yfiler キットの検査結果

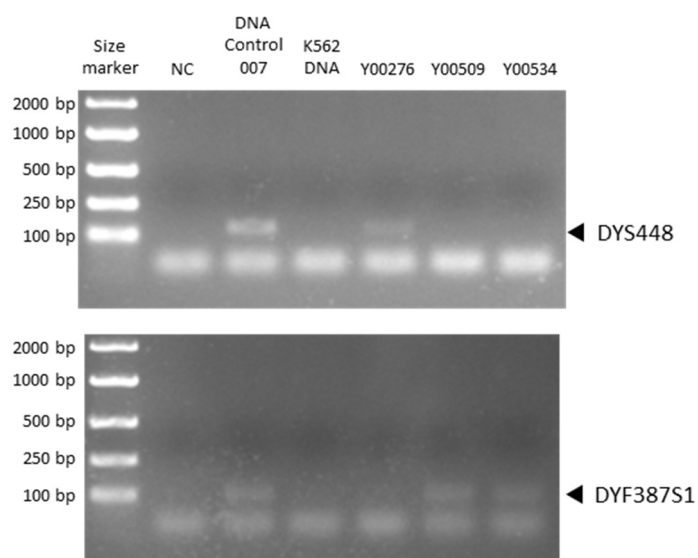


図 2-2 DYS448 および DYF387S1 のリピート領域近傍の PCR 増幅結果

NC は陰性対照を示す。DNA Control 007 は男性由来 DNA であり、K562 DNA (Promega 社、Madison、WI、USA) は女性由来 DNA である。

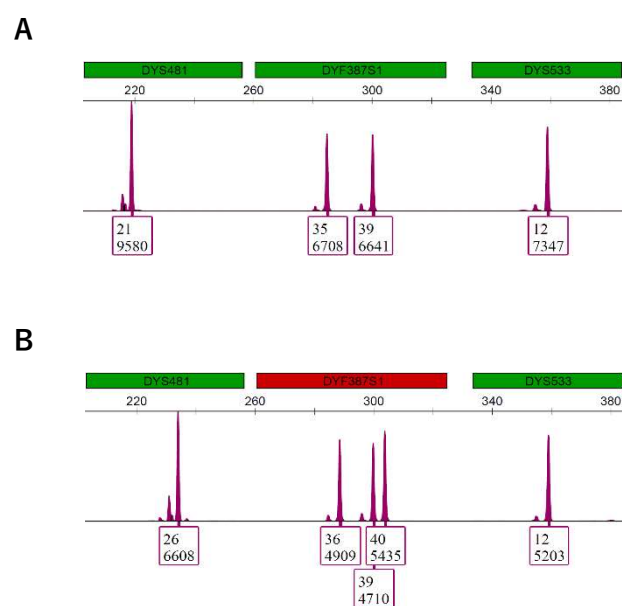


図 2-3 Yfiler Plus キットを用いた検査において、DYF387S1 のアレルが 2 種類観察された試料 (A) および 3 種類観察された試料 (B) の例

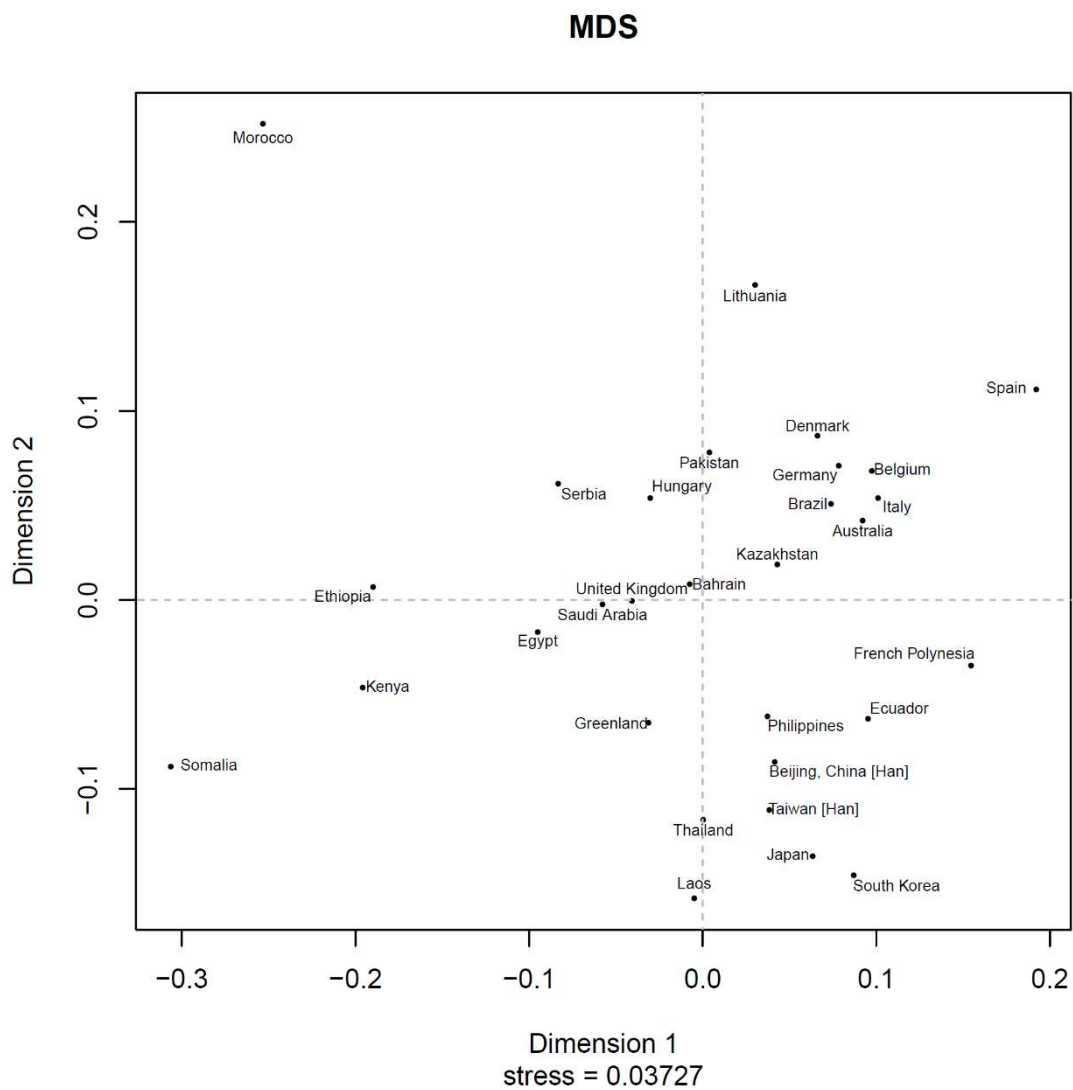


図 2-4 25 種類の Y-STR を用いた場合の日本人集団と 29 の他集団からなる MDS plot

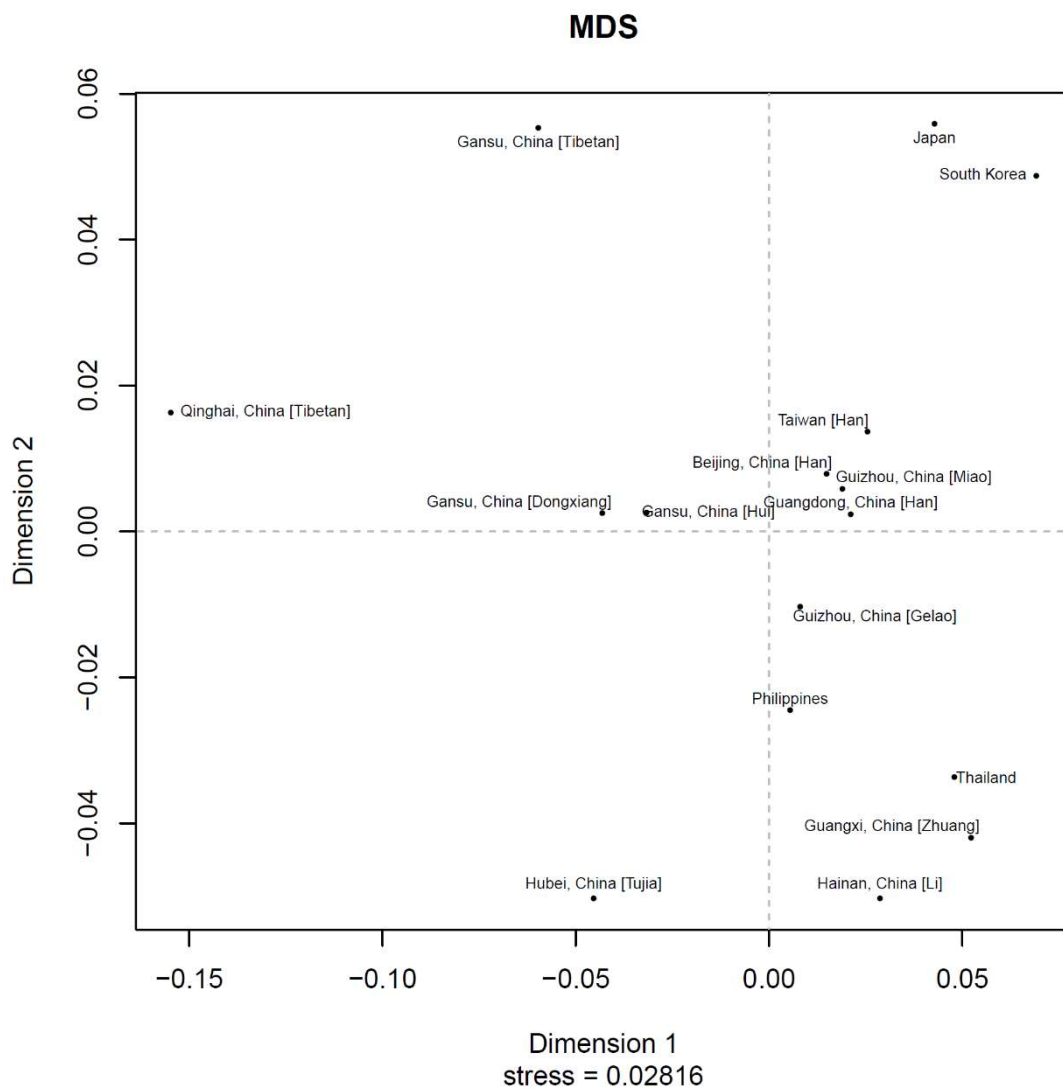


図 2-5 25 種類の Y-STR を用いた場合の日本人集団と中国の民族集団からなる MDS plot
比較対象として、韓国人、台湾人、フィリピン人、タイ人のデータを含む。

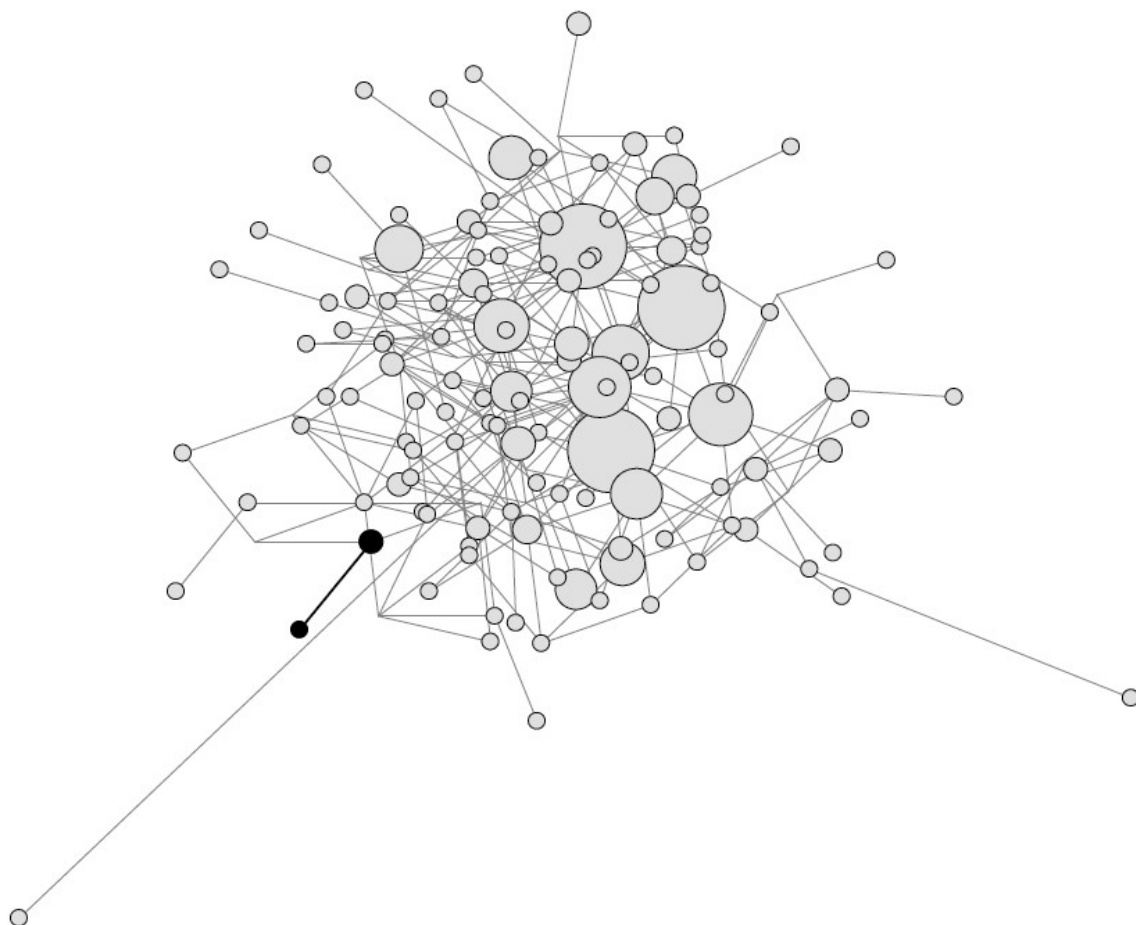


図 2-6 ハプログループ O-M175*の試料で作成し、DYS627 の 18.2 型をもつ試料を強調した MJ ネットワーク

黒色で塗り潰されたノードは DYS627 の 18.2 型をもつ試料を示し、黒色で塗り潰されたノードをつなぐエッジは太くした。

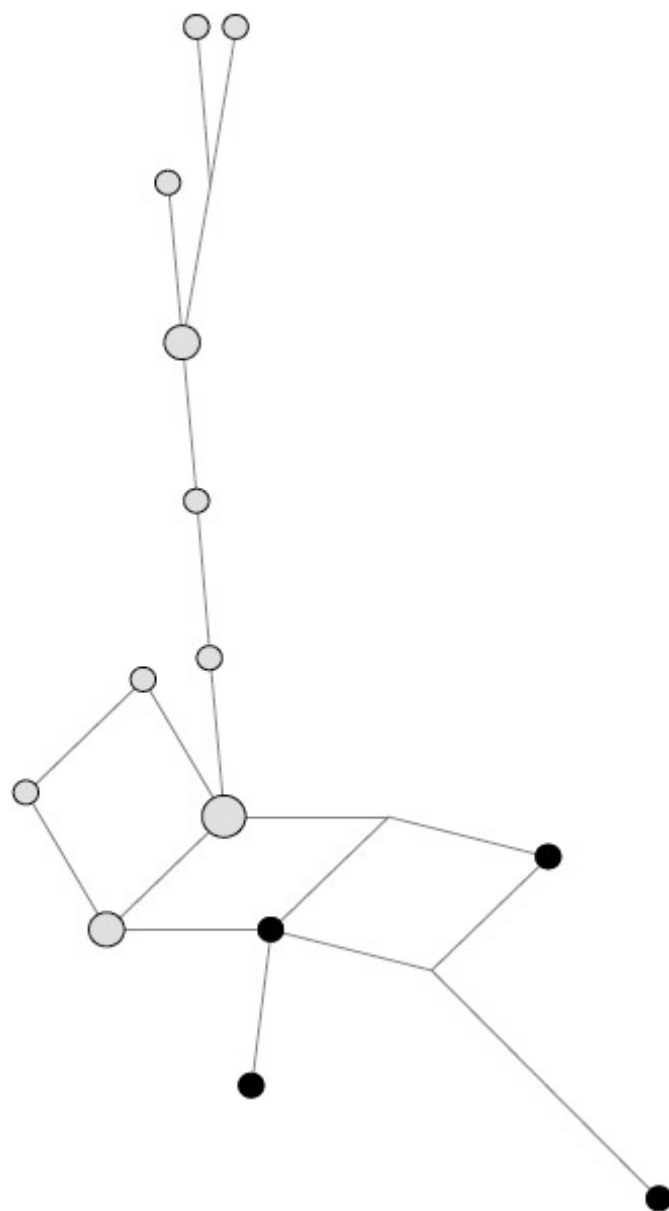


図 2-7 ハプログループ N-M231 の試料で作成し、DYS458 の 14.1 型または 16.1 型をもつ
試料を強調した MJ ネットワーク
黒で塗り潰されたノードは DYS458 の 14.1 型または 16.1 型をもつ試料を示す。

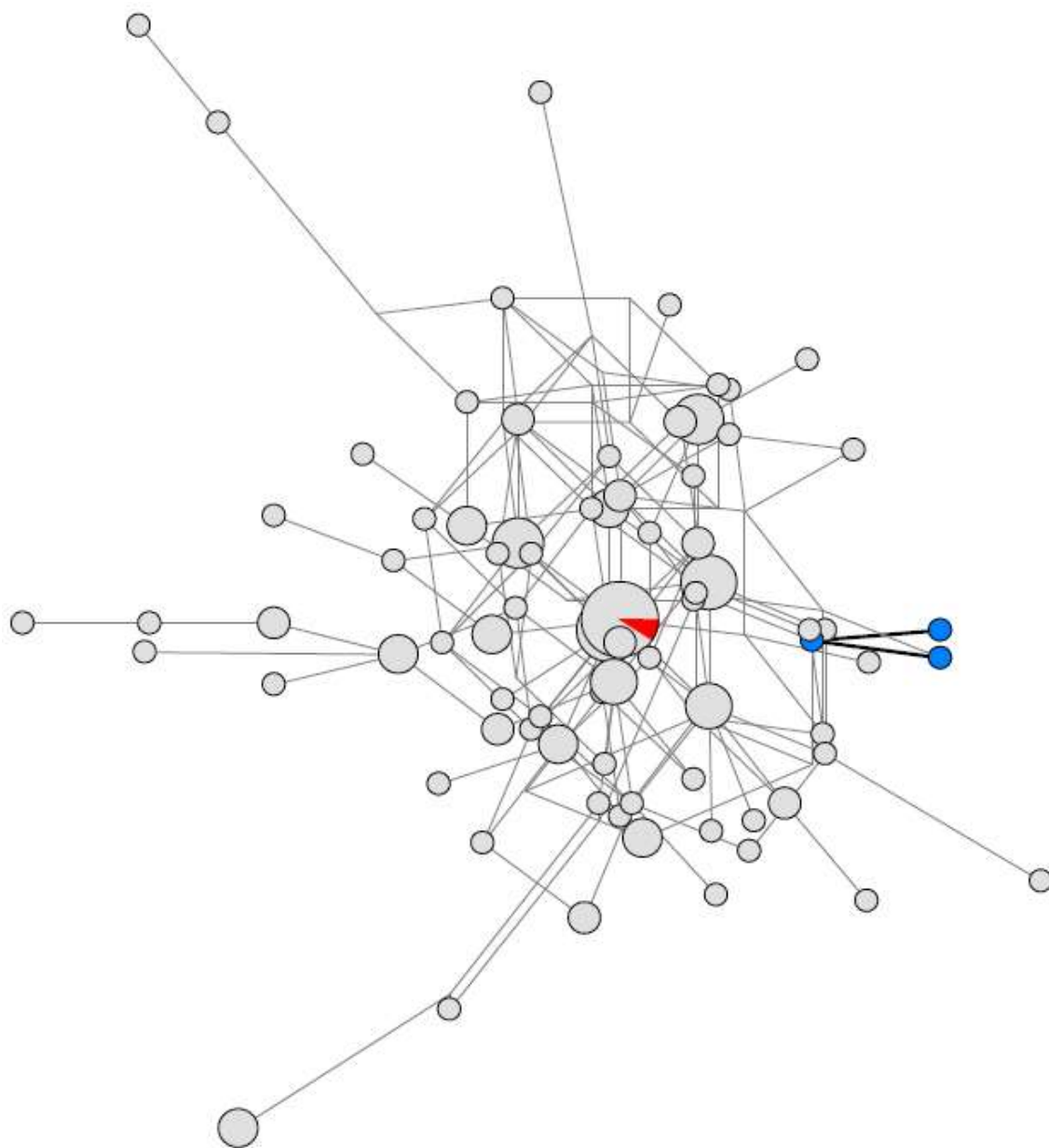


図 2-8 ハプログループ O-M122*の試料で作成し、DYS570 の 18.3 型または 19.3 型をもつ試料を強調した MJ ネットワーク

青色で塗り潰されたノードは DYS570 の 18.3 型をもつ試料を示し、青色で塗り潰されたノードを結ぶエッジは太くした。ノード内の赤色の部分は、同一ノード内における 19.3 型をもつ試料の割合を示す。

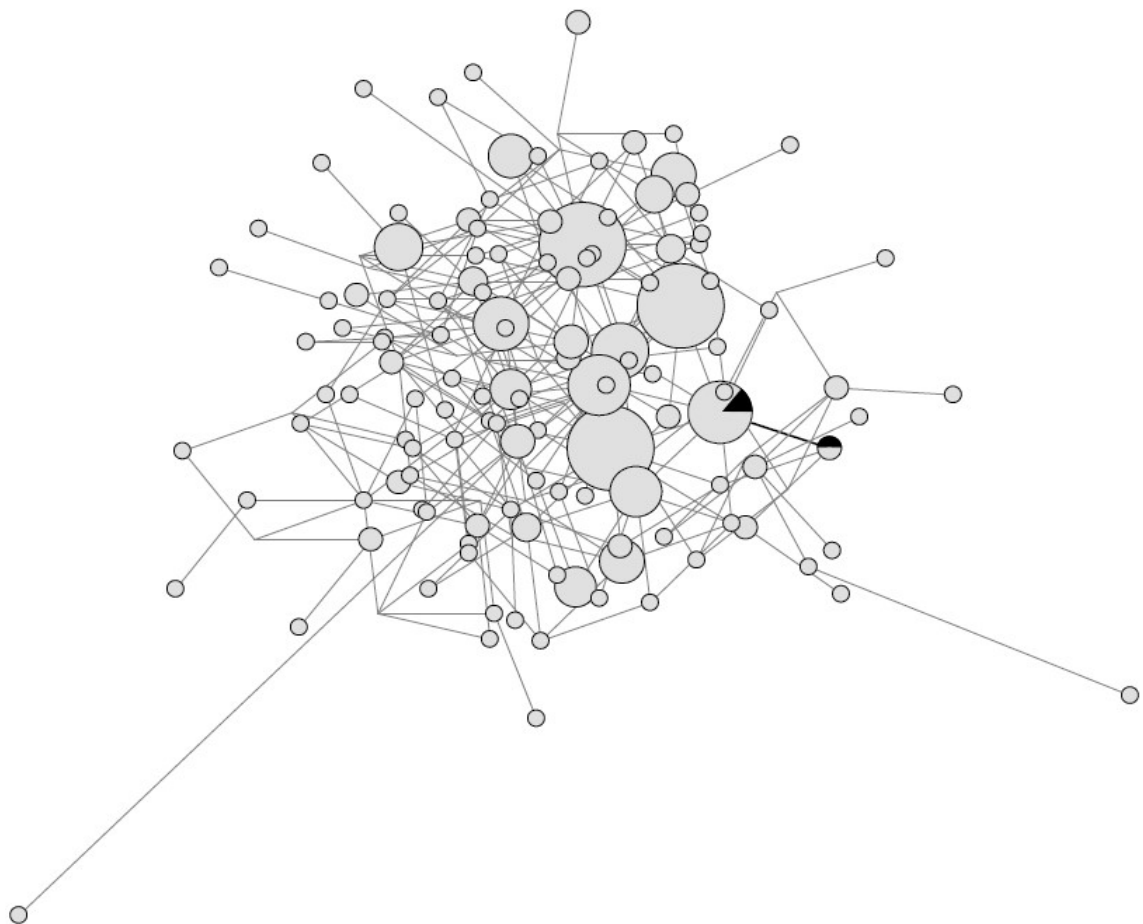


図 2-9 ハプログループ O-M175*の試料で作成し、DYS385 の 9.2 型をもつ試料を強調した MJ ネットワーク

ノード内の黒色の部分は同一ノード内における DYS385 の 9.2 型をもつ試料の割合を示し、黒色の部分を含むノードを結ぶエッジは太くした。

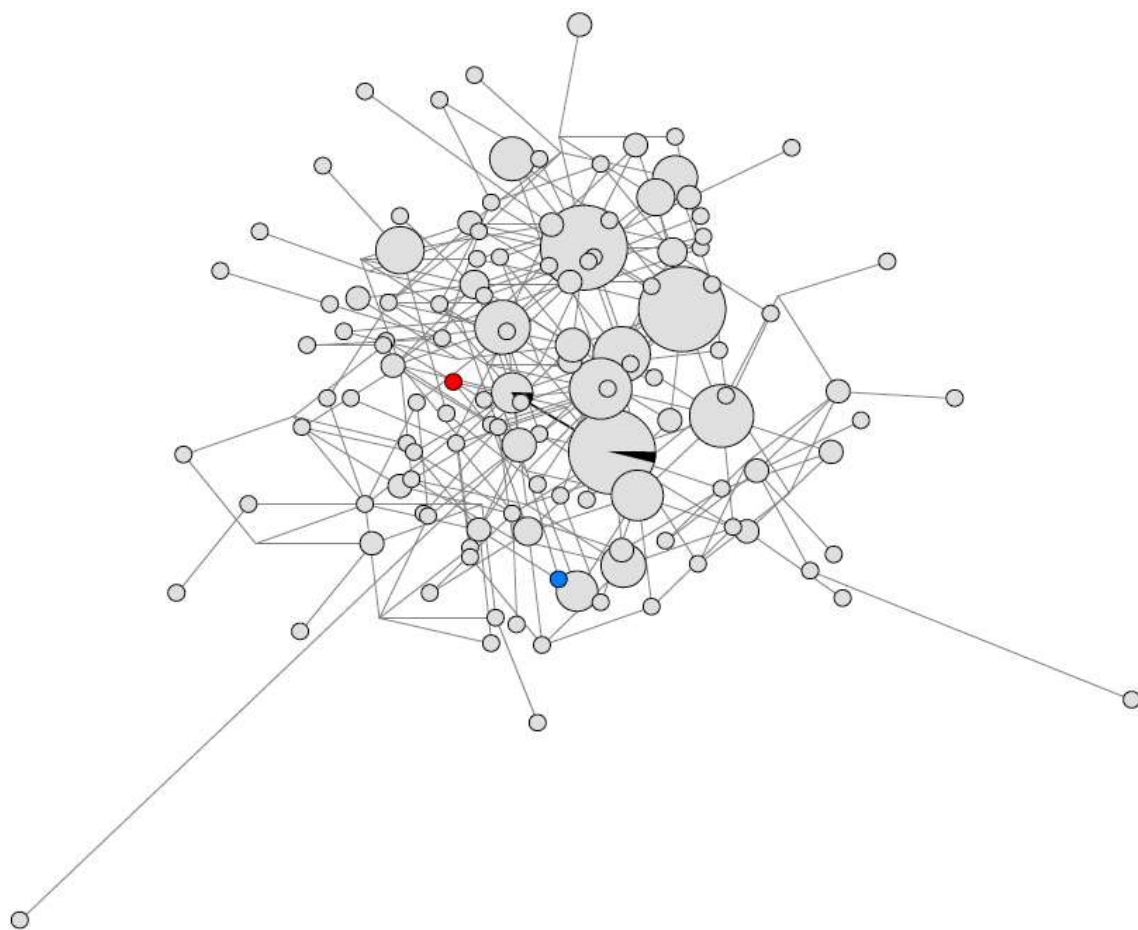


図 2-10 ハプログループ O-M175 試料で作成し、DYS449 の 29.1 型、29.2 型または 30.2 型をもつ試料を強調した MJ ネットワーク

ノード内の黒色の部分は同一ノード内における DYS449 の 29.1 型をもつ試料の割合を示し、黒色の部分を含むノードを結ぶエッジは太くした。青色で塗り潰されたノードは DYS449 の 29.2 型をもつ試料を示し、赤色で塗り潰されたノードは DYS449 の 30.2 型をもつ試料を示す。

第3章 日本人集団における DYF387S1 のコピー数多型

3.1 序論

第2章において、日本人集団の DYF387S1 ではアレルが3種類観察される試料が多く、特にハプログループ C-M131 において極めて高い頻度で観察されることが示された。この結果から、日本人集団には DYF387S1 のコピー数多型が存在する可能性が示唆された。DYF387S1 は、ヒト Y 染色体上の 8 カ所に存在するパリンドローム (palindrome) 領域 P1 ~P8 のうち P1 領域に存在する [55,79-81]。各パリンドローム領域は、逆方向の長鎖反復配列がスパーサー配列を挟んで隣り合う構造をしている。2 つの反復配列の相同性は高く、例えば P1 領域における相同性は 99.97% である [79]。ヒトゲノム参照配列における P1 領域では、paralogous sequence variant (PSV) として反復配列間の 1 塩基の違いが、DYF387S1 のリピート領域から 751 塩基離れた位置に存在する (図 3-1)。本研究では、この PSV を 751PSV として扱う。2 座位に存在する DYF387S1 は 751PSV の塩基の違いによってパラログとして区別することが可能であるが [55]、Yfiler Plus キットでは両パラログを区別してタイピングすることが不可能である [17]。なお、本章では図 3-1 のとおり DYF387S1 のパラログを DYF387S1-T および DYF387S1-C として扱う。ヒトゲノム参照配列 GRCh38 の Y 染色体において、DYF387S1-T は約 23.8 Mb の位置に、DYF387S1-C は約 25.9 Mb の位置に、それぞれ存在する。

パリンドローム領域では、反復配列間で non-allelic gene conversion がまれに生じる [82-84]。Gene conversion が生じた場合、一方の塩基配列はもう一方の配列と同一になるため、パリンドローム領域の反復配列は協調進化 (concerted evolution) してきたと考えられている。実際、パリンドローム領域に存在する Y-STR の多型性においても、gene conversion による影響を受けたことを示唆する結果が日本人とは別の集団で確認されている [80,85]。DYF387S1 に関しては、ハプログループ B に属する Y 染色体において、DYF387S1-T と DYF387S1-C の 2 座位に変異部分が同一のマイクロバリエーションが共有されていたことから、DYF387S1 のリピート領域を含み 751PSV を含まない領域において過去に gene conversion が生じたと推定された [55]。また、ヒトの Y 染色体はパリンドローム領域等の反復配列を多く含む構造をしているが、それらにおける相同な配列間の組換えが Y 染色体の微小欠失や重複の原因となると考えられている [86,87]。実際に、先行研究では Y 染色体の構造が個

人間で異なっている事例が報告されている[88]。したがって、パリンドローム領域に存在する Y-STR の多型性については、同領域における染色体構造変異の影響を踏まえて考えることが重要となる。

本章の研究では、日本人集団における DYF387S1 のコピー数多型について調べ、特にハプログループ間の違いを解明することを目指した。また、背景にある Y 染色体の構造変異におけるハプログループ間の違いについても調べた。本章の成果によって、法科学分野において広く用いられる Y-STR の一つである DYF387S1 について、日本人集団におけるコピー数を踏まえた多型性に関する理解が深まるとともに、日本人集団と近縁のハプログループが存在する他集団における DYF387S1 の利用に関しても有用な知見が得られると期待される。

3.2 方法

3.2.1 相対的 PCR 増幅効率 (RA) の計算

Y-STRのコピー数は、観察されるアレルピークの本数および高さの両方に反映されると考えられる。観察されたアレルピークの本数が互いに異なる試料間においてもコピー数の違いを調べられるように、以下のとおり相対的 PCR 増幅効率 (RA: relative PCR amplification ratio) という値を考案し、分析に用いることにした。

第2章における25種類のY-STRのタイピングにおいて検出された蛍光シグナルの相対的な評価を目的として、RAを各試料の各Y-STRについて計算した。RAは2回のY-STRタイピングの結果を用いて、次式のとおりに計算した。

$$RA = \frac{1}{2} \left(\frac{23h_1}{H_1} + \frac{23h_2}{H_2} \right)$$

式の h_1 および h_2 は、試料DNAの検査結果において観察された、RAを計算するY-STRのアレルピーク、マイナススタターピークおよびプラススタターピークの高さの和であり、 h_1 は1回目のタイピング結果における値、 h_2 は2回目のタイピング結果における値である。 H_1 および H_2 は、試料DNAの検査結果において観察された、25種類のY-STRのうちマルチローカスマーカーであるDYS385とDYF387S1を除いた23種類のY-STRのアレルピーク、マイナススタターピークおよびプラススタターピークの高さの和であり、 H_1 は1回目のタイピング結果における値、 H_2 は2回目のタイピング結果における値である。2回のタイピング結果の両方を用いることによって、1回目と2回目のPCR増幅それぞれにおける増幅効率のばらつきの影響を軽減して、各試料の各Y-STRにおける蛍光シグナルを評価した。

なお、マイナススタターピークおよびプラススタターピークとは、STRをPCR増幅する際に生じる副産物であるスタター (stutter) に由来するピークである[89]。アレルピークよりも単位配列1個分小さい位置に観察されるものがマイナススタターピーク、単位配列1個分大きい位置に観察されるものがプラススタターピークと呼ばれる。スタターピークのアレルピークに対する高さの比率は、アレルごとに異なることが知られている[90]。RAの計算では、アレルの違いが計算結果に与える影響を小さくするため、マイナススタターピークおよびプラススタターピークの高さも計算に含めた。

3.2.2 1000 Genomes Project データの利用

1000 Genomes Project phase 3 のデータのうち、DYF387S1 を含む領域 (GRCh37 Y-chromosome: 25,931,508-25,931,647) のコピー数の日本人 DNA データを用いるため、NCBI 1000 Genomes Browser (version 3.7.6) [91]の GRCh37 Y-chromosome: 25,505,143-26,270,733 のデータを参照した。本研究におけるデータと 1000 Genomes Project phase 3 のデータの有意差の検定には、統計言語 R を用いた[92,93]。

3.2.3 シーケンス解析

751PSV のサンガー法によるダイレクトシーケンシングは、次の通り実施した。PCR 増幅に用いたプライマーの塩基配列を表 3-1 に示す。PCR 増幅の鋳型 DNA 量は 2 ng とした。PCR 反応液は、水で 10 倍希釈した GeneAmp 10X PCR gold Buffer (Thermo Fisher Scientific 社)、0.05 unit/ μ l AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific 社)、200 μ M dNTP (Thermo Fisher Scientific 社)、2mM $MgCl_2$ (Thermo Fisher Scientific 社) および 0.2 μ g/ μ l bovine serum albumin (Sigma-Aldrich)、および 0.5 μ M プライマーを含む 25 μ l 溶液とした。PCR 増幅装置には、ProFlex PCR System (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。PCR 温度条件は、95°C 10 分の後に、94°C 30 秒、62°C 30 秒、72°C 2 分のサイクルを 33 回繰り返す、その後 60°C 45 分とした。ランプスピードの設定は 9600 simulation mode とした。得られた PCR 産物は、QuickStep 2 PCR Purification Kit (Edge BioSystems 社) を用いて精製した。精製された PCR 産物のダイレクトシーケンシングは、BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。反応液は、Ready Reaction Mix 2 μ l、Sequencing Buffer 3 μ l、3.2 μ M シーケンシングプライマー 1 μ l (Forward、Reverse)、精製後の PCR 産物 2 μ l および水 12 μ l を混合して計 20 μ l として調製した。PCR 装置には GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific 社) を用い、96°C 15 秒、50°C 5 秒、60°C 2 分のサイクルを 25 回繰り返した。シーケンシング産物は、Performa DTR Gel Filtration Cartridges (Edge BioSystems 社) を用いて精製した。電気泳動は、3130xl Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific 社)、36 cm キャピラリー、および POP-4 Polymer (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。泳動データの解析は、Sequencing Analysis Software v6.0 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。

3.2.4 蛍光プローブを利用した PSV 解析

蛍光プローブを用いた TaqMan 法によって 751PSV の塩基配列を調べるため、TaqMan MGB プローブおよび PCR プライマーを、Primer Express Software v3.0.1 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて、表 3-2 のとおり設計した。TaqMan 法の PCR 反応液は、TaqPath ProAmp Master Mix (Thermo Fisher Scientific 社) 12.5 μ l、5 pmol TaqMan MGB プローブ、22.5 pmol PCR プライマー、および 0.08 ng/ μ l 鋳型 DNA を含む 25 μ l 溶液とした。リアルタイム PCR 装置には 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。PCR 温度条件は、60°C 30 秒の後に 95°C 5 分とし、その後に 95°C 15 秒、64°C 1 分のサイクルを 40 回繰り返し、その後 60°C 30 秒とした。DYF387S1 のコピー数が 2 と推定された試料のデータは、HID Real-Time PCR Analysis Software v1.2 (Thermo Fisher Scientific 社) の TaqMan Genotyping assay の標準設定を用いて解析した。その解析においては、サンガー法によるダイレクトシーケンシングによって 751PSV の塩基配列を調べた。Y 染色体上に 1 コピーのみ存在するマーカーに対しては、HID Real-Time PCR Analysis Software v1.2 の TaqMan Genotyping assay の利用は適さない。そのため、DYF387S1 のコピー数が 1 と推定された試料については、得られた蛍光シグナルの値を用いて独自にプロットを作成した。そのプロットにおいて、すでにサンガー法によるダイレクトシーケンシングによって 751PSV の塩基配列が明らかにされている試料との位置関係に基づいて、各試料の 751PSV の塩基配列を判断した。DYF387S1 のコピー数が 3 以上と推定された試料については、751PSV の塩基配列は、蛍光プローブを利用した方法ではなく、サンガー法によるダイレクトシーケンシングによって調べた。

3.2.5 長鎖フラグメント解析による DYF387S1 のパラログ別タイピング

DYF387S1 の 2 つのパラログ (DYF387S1-T、DYF387S1-C) を同時に、または別々に PCR 増幅可能なプライマーを表 3-3 のとおり設計した。PCR 反応液は、水で 10 倍希釈した GeneAmp 10X PCR gold Buffer (Thermo Fisher Scientific 社)、0.05 unit/ μ l AmpliTaq Gold DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific 社)、200 μ M dNTP (Thermo Fisher Scientific 社)、2mM MgCl₂ (Thermo Fisher Scientific 社)、0.2 μ g/ μ l bovine serum albumin (Sigma-Aldrich)、0.04 ng/ μ l 鋳型 DNA、および PCR プライマーを含む 12.5 μ l 溶液とした。プライマー濃度は、DYF387S1-T/C 増幅プライマー (VIC 標識) および

DYF387S1-T 増幅プライマー (NED 標識) では 0.5 μ M、DYF387S1-C 増幅プライマー (FAM 標識) では 0.25 μ M とした。なお、3 種のプライマーセットは混合せず、プライマーセットごとに PCR 反応液を調製し、各試料の PCR 増幅に用いた。鋳型 DNA 量は 0.5 ng とした。検出されたピークの高さのバランスが良好でなかった試料およびピークの高さが不十分であった試料については、PCR 反応液を 25 μ l とするか鋳型 DNA 濃度を 0.08 ng/ μ l として、再度 PCR 増幅から実施した。PCR 増幅装置には、GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific 社) または ProFlex PCR System (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。PCR 増幅の温度条件は表 3-4 に示す。ランプスピードの設定は 9600 simulation mode とした。電気泳動は、3500xL Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific 社)、50 cm キャピラリー、および POP-7 Polymer (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて実施した。電気泳動のサイズスタンダードには、GeneScan 1200 LIZ Size Standard (Thermo Fisher Scientific 社) を用いた。泳動条件は、3500xL Genetic Analyzer における long fragment analysis 用の標準設定とした。フラグメント解析に用いるアレリックラダーは、表 3-4 の温度条件で DNA 試料を PCR 増幅し得られた PCR 産物を混合することによって調製した。泳動データは GeneMapper ID-X Software v1.4 (Thermo Fisher Scientific 社) を用いて解析した。解析時は、751PSV の塩基配列に基づいて、PCR 増幅時の非特異産物由来のピークを判断した。アレルが Off-ladder となりソフトウェアによって自動判定されなかった場合は、Yfiler Plus キットを用いてタイピングした場合の型判定結果に基づいてアレルを判断した。

3.3 結果

3.3.1 各 Y-STR の *RA* の分布

1299 試料の各 Y-STR の *RA* の分布を図 3-2 に示す。DYF387S1 を除く Y-STR の *RA* は、少数の外れ値を除いて単峰性の分布を示した。第 2 章において Y 染色体の微小欠失によるヌルアレルの存在が確認された試料の Y-STR については、*RA* が 0 となった。

DYS576、DYS389I、DYS635、DYS389II、DYS460、DYS19、YGATAH4、DYS448、DYS390、DYS518 および DYS533 については、*RA* が分布から外れて中央値の 2 倍程度の値となった試料が、それぞれ 1~5 例存在した。これらのうち、DYS389I および DYS389II において *RA* が中央値の 2 倍程度となったものは、第 2 章においてアレルピークが 2 本ずつ観察された 2 試料である。この 2 試料については、祖先 Y 染色体において DYS389I および DYS389II を含む領域に重複が生じた後、2 コピーとなった DYS389I の一方において単位配列の繰り返し回数を変化させる変異が生じ、DYS389I と DYS389II の両方でアレルが 2 種類になった可能性が考えられる (2.2.7 で述べたとおり、DYS389II の検査領域には DYS389I が含まれている)。その他のシングルローカスマーカーの Y-STR では、*RA* が中央値の 2 倍程度となった試料において 2 種類以上のアレルが観察されたものはなかった。したがって、それらの Y-STR のうち *RA* が中央値の 2 倍程度となったものについては、祖先 Y 染色体において重複が生じた後に単位配列の繰り返し回数を変化させる変異は生じなかった可能性が考えられる。

マルチローカスマーカーである DYS385 については、*RA* が分布から外れて中央値の 2 倍程度あるいはそれ以上の値となったものが 7 試料存在し、それらのうち 1 試料では *RA* が中央値の 3 倍程度 (4.55) であった。この 7 試料のうち、*RA* が中央値の 3 倍程度となったものを含む 6 試料がハプログループ N-M231 に属していた。したがって、日本人集団におけるハプログループ N-M231 の Y 染色体の一部の共通祖先において、DYS385 を 2 コピーとも含む領域に重複が生じた可能性が考えられる。

DYF387S1 の *RA* は単峰性ではなく多峰性の分布を示し、それぞれ 1 付近、2 付近、3 付近に最頻値をもつ分布が観察された。この結果から、DYF387S1 以外の Y-STR ではコピー数多型がほとんど観察されないが、DYF387S1 ではコピー数多型が頻繁に観察されることが示唆された。

3.3.2 DYF387S1 コピー数の推定

1299 試料のうち DYF387S1 のヌルアレルが観察された 1 試料を除く 1298 試料を、観察された DYF387S1 アレルピークの本数に応じて 3 つのグループに分類した。各グループにおいて観察された DYF387S1 の RA の分布を図 3-3 に示す。なお、DYF387S1 のアレルピークが 4 本以上の試料は、本研究において観察されなかった。

DYF387S1 の複数の座位に同じアレルが存在する試料においては、それらの座位に由来するアレルピークは重なって 1 本のピークとして観察される。したがって、各試料において観察された DYF387S1 のアレルピークの本数は、その試料に存在する DYF387S1 の最少コピー数を意味する。具体的には、アレルピークが 1 本の試料におけるコピー数は 1 以上であり、アレルピークが 2 本の試料におけるコピー数は 2 以上、アレルピークが 3 本の試料におけるコピー数は 3 以上である。したがって、アレルピークの本数に応じて分類した 3 グループの中で、アレルピークが 1 本の試料のグループにのみ観察された RA の分布が存在する場合、その分布に含まれる試料がもつコピー数は 1 と推定される。同様に、アレルピークが 1 本の試料グループおよびアレルピークが 2 本の試料グループにのみ観察された RA の分布が存在する場合、その分布に含まれる試料がもつコピー数は 2 と推定される。

DYF387S1 のアレルピークが 1 本の試料のグループにおいては、1 付近に分布する RA が観察されたが、アレルピークが 2 本または 3 本の試料のグループにおいては、1 付近の分布は観察されなかった。したがって、DYF387S1 の RA が 1 付近の試料における DYF387S1 のコピー数は 1 であると推定される。DYF387S1 のアレルピークが 1 本または 2 本の試料のグループにおいては、2 付近に分布する RA が観察されたが、アレルピークが 3 本の試料のグループにおいては、2 付近の分布は観察されなかった。したがって、DYF387S1 の RA が 2 付近の試料における DYF387S1 のコピー数は 2 であると推定される。DYF387S1 の RA が 3 付近の試料は、アレルピークが 1 本、2 本、3 本のいずれの場合においても観察された。以上より、DYF387S1 の RA の値と DYF387S1 のコピー数は、おおむね対応していることが示唆された。なお、DYF387S1 の RA が 4 付近の試料も少数観察されたが、これらの試料における DYF387S1 のコピー数については 4 以上である可能性があると推定される。

本研究では、各試料のコピー数を表 3-5 のとおり推定した。コピー数の推定の基準となる DYF387S1 の RA の範囲は、アレルピークの本数別の各グループにおいて観察された RA の分布における最小値に従った。アレルピークが 1 本の試料の DYF387S1 の RA は 1 付近、2 付近および 3 付近に分布し、 RA に基づいた DYF387S1 のコピー数の推定が可能であっ

た。アレルピークが2本の試料についても、基本的にはDYF387S1のRAに基づいてコピー数を推定した。しかし、1試料(ID:Y01176)については、DYF387S1のRAが2.60であったが、そのコピー数を3と推定した。同試料のDYF387S1をYfiler Plusキットでタイピングした場合、37型と38型のアレルピークが観察され、37型のピーク高に対する38型のピーク高の比率は、1回目のタイピング結果において1.81、2回目のタイピング結果において1.95であった。この結果から、同試料のDYF387S1については、37型が1コピー、38型が2コピー存在すると推定することが妥当であると考えられた。アレルピークが3本の試料については、いずれもDYF387S1のコピー数が3以上であると考えられる。なお、RAの値からDYF387S1のコピー数が3である試料とコピー数が4以上である試料を区別することは困難であったことから、本研究においてはコピー数が3以上と推定される試料について、それ以上の推定コピー数の細分化を行わなかった。

3.3.3 1000 Genomes Project データとの DYF387S1 推定コピー数の比較

NCBI 1000 Genomes Browser (version 3.7.6) [91]にて利用可能な、1000 Genomes Project phase 3 における DYF387S1 を含む領域 (GRCh37 Y-chromosome: 25,505,143-26,270,733) の日本人におけるコピー数の分布を、本研究において推定されたコピー数の分布と比較した。1000 Genomes Project phase 3 における日本人男性の GRCh37 Y-chromosome: 25,505,143-26,270,733 のデータは56人分であり、同領域が1コピーである頻度は0.2500、2コピーである頻度は0.6964、3コピーである頻度は0.0536であった。各試料におけるDYF387S1のコピー数を0、1、2、3以上のいずれかに分類した場合のウィルコクソンの順位和検定において有意水準 $\alpha = 0.05$ としたところ、 p 値は0.4439となり、両データの間に有意差は認められなかった。

3.3.4 各ハプログループにおける DYF387S1 の推定コピー数の分布

ハプログループが既知の1218試料における、各ハプログループのDYF387S1のRAの分布および推定コピー数の分布を、図3-4および表3-6にそれぞれ示す。ハプログループC-M130*、D-M125、O-M175*、O-M122*およびO-M134においては、DYF387S1の推定コピー数の最頻値は2であった。一方、ハプログループC-M131ではDYF387S1の推定コピー数の最頻値は3以上であり、ハプログループD-M57*およびN-M231ではDYF387S1の推定コピー数の最頻値は1であった。ハプログループQ-P36.2については、

集団内で最も多いコピー数を推定することが、本研究の結果からは困難であった。D-M174*を除く各ハプログループ間の DYF387S1 推定コピー数の分布について、ウィルコクソンの順位和検定を実施したところ、36 組中 22 組において DYF387S1 のコピー数に有意差が認められた。

3.3.5 ハプログループ間の 751PSV 塩基配列の違い

ハプログループが既知の 1218 試料のうち 1054 試料を選び出し、サンガー法によるダイレクトシーケンシングまたは蛍光プローブを用いた TaqMan 法（図 3-5）によって、751PSV の塩基配列を決定した。各ハプログループにおいて観察された 751PSV の塩基配列の頻度を、表 3-7 に示す。ハプログループ C-M130*および C-M131 では、DYF387S1 の推定コピー数に関わらず、すべての試料において 751PSV の塩基配列として T のみが検出された。ハプログループ D-M174*の 1 試料では、751PSV の塩基配列として T と C の両方が検出された。ハプログループ D-M57*および D-M125 に属する試料では、DYF387S1 の推定コピー数に関わらず、すべての試料において 751PSV の塩基配列として C のみが検出された。ハプログループ N-M231 では、ハプログループ C-M130*および C-M131 と同様に、DYF387S1 の推定コピー数に関わらず、すべての試料において 751PSV の塩基配列として T のみが検出された。ハプログループ O-M175*、O-M122*および O-M134 では、大部分の試料において 751PSV の塩基配列として T と C の両方が検出されたが、一部の試料では T と C の一方のみが検出された。ハプログループ Q-P36.2 では、ハプログループ D-M57*および D-M125 と同様に、DYF387S1 の推定コピー数に関わらず、すべての試料において 751PSV の塩基配列として C のみが検出された。

3.3.6 DYF387S1 パラログごとのタイピング

751PSV の塩基配列を決定した 1054 試料について、DYF387S1 のパラログごとにアレルをタイピングした。タイピング結果の例を図 3-6 に示す。試料 A では、Yfiler Plus キットで DYF387S1 をタイピングした場合に 35 型および 38 型のアレルが検出され、751PSV の塩基配列として T および C の両方が検出された。同試料の DYF387S1 パラログを別々にタイピングしたところ、DYF387S1-T の 35 型のアレルおよび DYF387S1-C の 38 型のアレルが検出された。試料 B では、Yfiler Plus キットを用いたタイピングにおいて DYF387S1 の 36 型のアレルが検出され 751PSV の塩基配列として T のみが検出された。

同試料では、DYF387S1-T の 36 型のアレルが検出されたが、DYF387S1-C のアレルは検出されなかった。試料 C では、Yfiler Plus キットを用いたタイピングにおいて DYF387S1 の 38 型のアレルが検出され、751PSV の塩基配列として C のみが検出された。同試料では、DYF387S1-C の 38 型のアレルが検出されたが、DYF387S1-T のアレルは検出されなかった。試料 D では、Yfiler Plus キットを用いたタイピングにおいて DYF387S1 の 35 型、40 型および 41 型のアレルが検出され、751PSV の塩基配列として T と C の両方が検出された。同試料の DYF387S1 パラログを別々にタイピングしたところ、DYF387S1-T の 35 型のアレルと、DYF387S1-C の 40 型および 41 型のアレルが検出された。試料 E では、Yfiler Plus キットを用いたタイピングにおいて DYF387S1 の 35 型、38 型および 39 型のアレルが検出され、751PSV の塩基配列として T のみが検出された。同試料では、DYF387S1-T の 35 型、38 型および 39 型のアレルが検出されたが、DYF387S1-C のアレルは検出されなかった。

各ハプログループにおける DYF387S1-T と DYF387S1-C を組み合わせたハプロタイプ頻度を、表 3-8 に示す。

ハプログループ O-M175*、O-M122*および O-M134 のそれぞれにおいて、DYF387S1 の推定コピー数が 2 であり DYF387S1-T と DYF387S1-C の両方が検出された試料のみを用いた場合の、両パラログにおけるアレルの分布を図 3-7 に示す。ハプログループ O-M175*、O-M122*および O-M134 のいずれにおいても、DYF387S1-T より DYF387S1-C のほうが、アレルが大きい傾向があった。DYF387S1-C より DYF387S1-T のほうがアレルが大きい試料は、ハプログループ O-M122*では観察されたが、ハプログループ O-M175*および O-M134 では観察されなかった。

ハプログループ O-M175*、O-M122*および O-M134 において、DYF387S1-T および DYF387S1-C のそれぞれにおける GD を表 3-9 のとおり計算した。ハプログループ O-M134 における DYF387S1-C を除いて、各 GD はシングルローカスマーカーの rapidly mutating Y-STR である DYS449、DYS518、DYS570、DYS576 および DYS627 のいずれの GD よりも小さい値であった。シングルローカスマーカーの変異率と GD における正の相関が報告されていることを踏まえると、DYF387S1-T および DYF387S1-C それぞれの変異率は他の 6 種類の rapidly mutating Y-STR よりも変異率が小さい可能性が示唆された。

ハプログループ O-M175*、O-M122*および O-M134 において、DYF387S1-T と DYF387S1-C を区別して組み合わせた場合の HD と、両パラログを区別しない場合の HD (Yfiler Plus キットを用いて DYF387S1 をタイピングした場合に該当する) を表 3-10 のとおり計算した。ハプログループ O-M175*および O-M122*では両パラログを区別したほう

が HD の値が大きくなったが、ハプログループ O-M134 では HD は変化しなかった。HD の値が大きくなったハプログループにおいても値の増加量は小さいことから、法科学分野における個人識別において DYF387S1-T と DYF387S1-C を区別してタイピングする有用性は限定的であり、必要性は無いと考えられた。

3.4 考察

本章の研究では、法科学分野における重要な Y-STR の一つである DYF387S1 のコピー数多型について、日本人集団で観察される Y 染色体ハプログループ間の違いを踏まえて調べた。また、DYF387S1 のパラログ別のタイピングを大規模に実施したのは本研究が初めてとなる。本研究によって、日本人集団のハプログループごとに保有する DYF387S1 のパラログの種類および主なコピー数が図 3-8 のとおり異なることが示された。これらの結果に基づいて、ハプログループ間における DYF387S1 のコピー数やパラログ構成の違いの原因となった Y 染色体の構造変異について、次のとおり考察することが可能である。

ハプログループ D-M174*および O では、DYF387S1-T および DYF387S1-C の両方が観察された。したがって、両ハプログループの共通祖先であるハプログループ CT-M168 に属する Y 染色体においても、DYF387S1-T および DYF387S1-C の両方が存在したと推定される。また、ハプログループ B においても、DYF387S1-T および DYF387S1-C を別々に検査した結果が報告されている[55]。したがって、それらの共通祖先であるハプログループ BT-M91 に属する Y 染色体においても、両パラログが存在したと推定される。ハプログループ C-M130*では、両パラログのうち DYF387S1-T のみが観察され、DYF387S1 のコピー数としては 2 が最頻値であると推定された。したがって、ハプログループ C-M130*の共通祖先に属する Y 染色体の P1 領域において gene conversion が生じ、751PSV の塩基配列が T/C から T/T になった可能性が示唆される。あるいは、DYF387S1-C の欠失が生じた後に DYF387S1-T の重複が生じた可能性も考えられる。なお、本研究のハプログループ C-M130*の共通祖先において gene conversion が生じたことが事実である場合、gene conversion が生じた領域に 751PSV は含まれているが DYF387S1 のリピート領域は含まれていないという可能性については、否定することができない。文献[55]においては、751PSV の領域を含まないで DYF387S1 のリピート領域に gene conversion が生じた可能性が示唆されている。別のパリンδροーム領域である P6 については、数千塩基対（最大で 9000 塩基以上）の領域において gene conversion が生じたことが示唆された[83]。一方、常染色体においては数十～数百塩基の gene conversion が報告されている[94]。パリンδροーム P1 領域における gene conversion の塩基長については不明であるが、P6 と同様に数千塩基の gene conversion が生じるのであれば、DYF387S1 のリピート領域と 751PSV 領域がともに含まれる可能性がある。ハプログループ C-M131 では、DYF387S1 パラログのうち DYF387S1-T のみが観察され、DYF387S1 の推定コピー数が 3 以上である頻度が大きいことから、ハプログループ C-M131 の共通祖先である C-M130 に属する Y 染色体において、

DYF387S1-T の重複が生じた可能性が示唆された。重複が生じた Y 染色体領域については明らかではないが、一つの可能性としては gr/gr 領域の重複が生じた可能性が考えられる (図 3-9) [95]。ハプログループ D-M174*では DYF387S1-T および DYF387S1-C の両方が観察されたが、ハプログループ D-M57*では DYF387S1-C のみが観察された。また、ハプログループ D-M57*における DYF387S1 のコピー数としては 1 が最頻値であると推定された。したがって、ハプログループ D-M57*の共通祖先である D-M174 に属する Y 染色体において、DYF387S1-T の欠失が生じた可能性が示唆される。ハプログループ D-M125 では、DYF387S1-C のみが観察され、DYF387S1 のコピー数としては 2 が最頻値であると推定された。したがって、ハプログループ D-M125 の共通祖先である D-M57 に属する Y 染色体において、DYF387S1-C の重複が生じてコピー数が 2 となった可能性が示唆される。ハプログループ D-M57*および D-M125 で観察された DYF387S1-T の欠失は、過去にハプログループ D-M116 (D1a2a) において報告された gr/gr 領域の欠失 (gr/gr deletion) によるものである可能性が考えられる [86]。ハプログループ D-M125 の共通祖先において生じた重複の領域について明らかにされていないが、gr/gr 領域が欠失した Y 染色体に b2/b4 領域の重複が生じた可能性が考えられる (図 3-9) [86]。ハプログループ N-M231 では、DYF387S1-T のみが観察され、DYF387S1 のコピー数としては 1 が最頻値であると推定された。したがって、ハプログループ N-M231 の共通祖先において、DYF387S1-C の欠失が生じた可能性が考えられる。文献 [96]ではハプログループ N に属する Y 染色体において DYF387S1-T を含む領域の欠失 (b2/b3 領域の逆位に続く g1/g3 領域の欠失) が報告されている (図 3-9)。したがって、本研究におけるハプログループ N-M231 に属する Y 染色体と文献 [96]におけるハプログループ N に属する Y 染色体は、両者が分岐した後にそれぞれの変異が生じた可能性が考えられる。別の可能性としては、両者が分岐する前に文献 [96]で報告された欠失が生じたが、その欠失より先に gene conversion または組換えが DYF387S1-T と DYF387S1-C の間で生じ、結果的に DYF387S1-C が失われたパターンが考えられる。ハプログループ O では、大部分の Y 染色体において DYF387S1-T および DYF387S1-C の両方が観察され、それらのほとんどにおいて DYF387S1 のコピー数が 2 であると推定された。したがって、ハプログループ O では DYF387S1 の両パラログを 1 コピーずつもつ Y 染色体が多く、DYF387S1-T および DYF387S1-C のコピー数を変化させる変異は共通祖先において生じなかったと考えられる。ハプログループ Q-P36.2 では、DYF387S1-C のみが観察された。したがって、共通祖先において DYF387S1-T の欠失が生じたか、gene conversion によって 751PSV の塩基配列が T/C から C/C になった可能性が示唆される。ハプログループ Q-P36.2 における DYF387S1-C の主なコピー数は、欠失のみ

が生じた場合は1である可能性が高く、gene conversion のみが生じた場合は2である可能性が高いと考えられる。文献[97]において DNA Control 007 のハプログループが R-Z2542 (R1b1a1a2a1a2c1a) と報告されている。また、DNA Control 007 では DYF387S1-T と DYF387S1-C を別々にタイピングすることが可能である[54]。したがって、ハプログループ Q および R の共通祖先は、DYF387S1 の両パラログをもつと考えられる。

以上のとおり、ハプログループ間で DYF387S1 のコピー数およびパラログ構成が異なり、それらは各ハプログループに属する Y 染色体の共通祖先で生じた変異に由来する可能性が考えられた。なお、DYF387S1 のコピー数多型を考える際に重要な点としては、異なるハプログループ間だけではなく、同一のハプログループ内においてもコピー数の変動が観察されたことが挙げられる。DYF387S1 が存在する P1 領域は、Y 染色体の構造変異が観察されやすいことが報告されている[86]。したがって、法科学分野において利用される他の Y-STR よりも、DYF387S1 は Y 染色体の構造変異の影響を受けやすい可能性が考えられる。法科学分野における Y-STR ハプロタイプの頻度推定や Y-STR を用いた血縁検査の結果の解釈においては、DYF387S1 のコピー数多型について特に注意する必要があると考えられる。

本研究の結果を解釈する際に注意すべき点としては、用いた試料が日本人由来のものに限られていることが挙げられる。ハプログループ C-M131 (C1a1)、D-M57 (D1a2) およびそれらの下流のハプログループについては、ほとんど日本人集団に限定して観察されるが、他のハプログループについては他集団においても観察される[22,24]。そのため、ハプログループ C、N および Q における DYF387S1 については、本研究では DYF387S1-T または DYF387S1-C の一方のみが観察されたが、他集団では両パラログをもつ Y 染色体が存在する可能性がある。これまでに他集団において DYF387S1-T と DYF387S1-C が別々に検査された試料の数はごく僅かであった[55]。DYF387S1 は法科学分野における主要な Y-STR の一つであるため、今後多くのハプログループにおいてパラログ別の集団データが蓄積していけば、日本人集団に限らず DYF387S1 の多型性の理解に役立つであろう。

第3章の内容については、文献[98]にて報告した。

表 3-1 751PSV のダイレクトシーケンシングに用いた PCR プライマーおよびシーケンシングプライマー

塩基配列 (5' - 3')		
PCR プライマー	TGTAAAACGACGGCCAGTATCCTGACA GAGACATTTATTC	CAGGAAACAGCTATGACCCAATTAAGT CACAGACTCAGTG
シーケンシング プライマー	TGTAAAACGACGGCCAGT	CAGGAAACAGCTATGACC

表 3-2 751PSV の塩基配列の検出に用いた TaqMan MGB プローブおよび PCR プライマー

塩基配列 (5' - 3')		
TaqMan MGB プ ローブ	(VIC)-TACATACTTTCTGTCAGCC- (Quencher)-(MGB)	(FAM)-TACATACTTTCTGTCAGCC- (Quencher)-(MGB)
PCR プライマー	GCATTTCTATCATCCTGACAGAGACA	GAAGCCTGGCAATTAAGTCACA

2 種類のプローブ間で塩基配列が異なる部分を赤字で示す。VIC および FAM は蛍光色素の位置を示す。Quencher および MGB は、使用した Thermo Fisher Scientific 社製のプローブにおけるクエンチャーおよび Minor Groove Binder 構造の位置をそれぞれ示す[99]。

表 3-3 長鎖フラグメント解析による DYF387S1 のパラログ別タイピングに用いた PCR プライマー

	PCR プライマー塩基配列 (5' - 3')
DYF387S1-T および DYF387S1-C	(VIC)-AGAACTTAATCATTTGAGTACATACTTTCTG
	GCCACAGTGTGAGAAGTGTGA
DYF387S1-T	(NED)-AGAACTTAATCATTTGAGTACATACTTTCTGTC
	GCCACAGTGTGAGAAGTGTGA
DYF387S1-C	(FAM)-AGAACTTAATCATTTGAGTACATACTTTCTGCC
	GCCACAGTGTGAGAAGTGTGA

VIC、NED および FAM は蛍光色素の位置を示す。DYF387S1-T 特異的増幅プライマーと DYF387S1-C 特異的増幅プライマーの間で塩基配列が異なる部分を赤字で示す。

表 3-4 長鎖フラグメント解析による DYF387S1 のパラログ別タイピングにおける PCR 温度条件

DYF387S1-T および DYF387S1-C (VIC 標識プライマー使用)			DYF387S1-T (NED 標識プライマー使用)			DYF387S1-C (FAM 標識プライマー使用)		
95°C	10 min		95°C	10 min		95°C	10 min	
94°C	30 sec	x 36	94°C	30 sec	x 40	94°C	30 sec	x 36
65°C	30 sec		67.5°C	30 sec		66.5°C	30 sec	
72°C	2 min		72°C	2 min		72°C	2 min	
60°C	45 min		60°C	45 min		60°C	45 min	
10°C	∞		10°C	∞		10°C	∞	

表 3-5 本研究における DYF387S1 コピー数の推定の基準および 1299 試料において推定された DYF387S1 コピー数の頻度

DYF387S1 推定コピー数	基準	頻度 (N = 1299)
0	DYF387S1 $RA = 0$	0.001
1	$0.72 \leq \text{DYF387S1 } RA < 1.47$	0.216
2	$1.47 \leq \text{DYF387S1 } RA < 2.63$ (試料 Y01176 を除く)	0.708
≥ 3	$2.63 \leq \text{DYF387S1 } RA$ (例外として試料 Y01176 を含む)	0.075

表 3-6 各ハプログループにおける DYF387S1 の推定コピー数の頻度

	試料数	DYF387S1 推定コピー数の頻度				ウィルコクソンの順位和検定における p 値							
		0	1	2	≥ 3	C-M131	D-M57*	D-M125	N-M231	O-M175*	O-M122*	O-M134	Q-P36.2
C-M130*	72		0.111	0.806	0.083	5.33×10^{-12}	$< 2.20 \times 10^{-16}$	1.88×10^{-2}	2.05×10^{-5}	3.51×10^{-1}	3.62×10^{-1}	2.63×10^{-1}	4.08×10^{-1}
C-M131	70		0.057	0.243	0.700		$< 2.20 \times 10^{-16}$	$< 2.20 \times 10^{-16}$	2.92×10^{-8}	$< 2.20 \times 10^{-16}$	$< 2.20 \times 10^{-16}$	$< 2.20 \times 10^{-16}$	1.00×10^{-2}
D-M174*	1			1.000									
D-M57*	172		0.942	0.047	0.012			$< 2.20 \times 10^{-16}$	8.83×10^{-4}	$< 2.20 \times 10^{-16}$	$< 2.20 \times 10^{-16}$	$< 2.20 \times 10^{-16}$	4.18×10^{-6}
D-M125	221		0.208	0.760	0.032				9.66×10^{-5}	1.88×10^{-1}	1.27×10^{-5}	6.88×10^{-2}	7.90×10^{-1}
N-M231	18		0.722	0.167	0.111					$< 2.20 \times 10^{-16}$	2.72×10^{-9}	2.98×10^{-7}	2.66×10^{-1}
O-M175*	414	0.002	0.027	0.935	0.036						5.87×10^{-1}	4.76×10^{-4}	8.91×10^{-2}
O-M122*	139		0.043	0.892	0.065							5.05×10^{-3}	1.77×10^{-1}
O-M134	106		0.094	0.906									4.00×10^{-1}
Q-P36.2	5		0.400	0.400	0.200								

ウィルコクソンの順位和検定における p 値のうち、ボンフェローニ補正後の有意水準 ($\alpha = 0.05/36 = 1.39 \times 10^{-3}$) より小さいものには、下線を付した。

表 3-7 各ハプログループにおける 751PSV 塩基配列の頻度

	試料数	DYF387S1 推定コピー数	751PSV 塩基配列の頻度		
			T/C	T	C
C-M130*	61	≥1		1.000	
C-M131	62	≥1		1.000	
D-M174*	1	2	1.000		
D-M57*	148	≥1			1.000
D-M125	181	≥1			1.000
N-M231	15	≥1		1.000	
O-M175*	367	1		0.016	0.005
		2	0.926	0.003	0.008
		≥3	0.041		
O-M122*	124	1		0.040	0.008
		2	0.887		
		≥3	0.048		0.016
O-M134	90	1		0.011	0.089
		2	0.900		
Q-P36.2	5	≥1			1.000

DYF387S1 の推定コピー数は、表 3-5 の基準に基づいて決定した。751PSV 塩基配列の頻度は、ハプログループごとに計算した。

表 3-8 各ハプログループにおける DYF387S1-T と DYF387S1-C を組み合わせたハプロタイプ頻度 (次ページに続く)

C-M130* (N = 61)			C-M131 (N = 62)			D-M174* (N = 1)			D-M57* (N = 148)			D-M125 (N = 181)		
DYF387S1 アレル		頻度	DYF387S1 アレル		頻度	DYF387S1 アレル		頻度	DYF387S1 アレル		頻度	DYF387S1 アレル		頻度
T	C		T	C		T	C		T	C		T	C	
37	-	0.082	39	-	0.016	37	37	1.000	-	33	0.007	-	34	0.006
38	-	0.197	40	-	0.016				-	34	0.041	-	35	0.083
39	-	0.033	35,38	-	0.048				-	35	0.068	-	36	0.044
34,36	-	0.016	35,39	-	0.065				-	36	0.149	-	37	0.481
34,37	-	0.082	35,40	-	0.032				-	37	0.500	-	38	0.022
34,38	-	0.016	35,41	-	0.048				-	38	0.162	-	34,37	0.006
35,37	-	0.016	36,39	-	0.113				-	39	0.027	-	35,37	0.006
35,38	-	0.033	36,40	-	0.081				-	40	0.007	-	35,38	0.006
35,39	-	0.016	38,39	-	0.016				-	34,35	0.014	-	36,37	0.133
36,37	-	0.033	34,37,39	-	0.016				-	34,36	0.014	-	36,38	0.039
36,38	-	0.082	34,38,39	-	0.016				-	34,37	0.007	-	37,38	0.155
36,39	-	0.066	35,37,38	-	0.016				-	37,38	0.007	-	37,39	0.011
36,40	-	0.016	35,37,39	-	0.032							-	38,39	0.006
37,38	-	0.098	35,37,40	-	0.065							-	36,37,38	0.006
37,39	-	0.082	35,38,39	-	0.113									
37,40	-	0.033	35,38,40	-	0.048									
38,39	-	0.033	35,39,40	-	0.129									
38,40	-	0.016	35,39,41	-	0.016									
39,40	-	0.016	35,40,41	-	0.016									
36,37,38	-	0.016	36,37,39	-	0.032									
37,38,39	-	0.016	36,38,39	-	0.016									
			36,38,40	-	0.032									
			36,39,40	-	0.016									

頻度はハプログループごとに計算した。

N-M231 (N = 15)				O-M175* (N = 367)				O-M122* (N = 124)				O-M134* (N = 90)				Q-P36.2 (N = 5)			
DYF387S1	アレル		頻度	DYF387S1	アレル		頻度	DYF387S1	アレル		頻度	DYF387S1	アレル		頻度	DYF387S1	アレル		頻度
	T	C			T	C			T	C			T	C			T	C	
35		-	0.067	31	39		0.003	34	38		0.008	34	37		0.011	-	38		0.600
36		-	0.067	34	37		0.003	35	38		0.040	34	39		0.022	-	37,38		0.200
37		-	0.667	34	39		0.022	35	39		0.024	34	40		0.011	-	38,39		0.200
35,36		-	0.067	34	40		0.008	36	37		0.032	35	36		0.056				
36,38		-	0.067	35	36		0.003	36	38		0.153	35	37		0.156				
37,39		-	0.067	35	37		0.019	36	38,3		0.008	35	37,2		0.011				
				35	38		0.063	36	39		0.169	35	38		0.133				
				35	39		0.395	36	40		0.024	35	39		0.122				
				35	40		0.183	36	38,40		0.008	35	40		0.056				
				35	41		0.016	36	-		0.040	35	-		0.011				
				35	43		0.003	37	36		0.016	36	37		0.033				
				35	39,40		0.003	37	37		0.024	36	38		0.056				
				35	40,41		0.003	37	38		0.081	36	39		0.156				
				35	-		0.016	37	39		0.185	36	40		0.011				
				36	36		0.003	37	40		0.016	37	38		0.033				
				36	37		0.011	37	41		0.008	37	39		0.011				
				36	38		0.025	38	37		0.016	37	40		0.011				
				36	39		0.093	38	38		0.008	37	41		0.011				
				36	40		0.041	38	39		0.016	-	39		0.089				
				36	41		0.005	38	40		0.016								
				36	42		0.003	38	41		0.008								
				37	38		0.014	39	39		0.016								
				37	39		0.022	39	40		0.008								
				37	40		0.005	40	38		0.008								
				38	38		0.003	40	39		0.024								
				38	39		0.019	40	40		0.008								
				39	40		0.003	38,39	38		0.008								
				34,40	-		0.003	-	39		0.008								
				-	38		0.003	-	37,38		0.016								
				-	39		0.005												
				-	35,40		0.005												

表 3-9 DYF387S1-T および DYF387S1-C のそれぞれにおいて計算された GD

	Gene diversity (GD)						
	DYF387S1-T	DYF387S1-C	DYS449	DYS518	DYS570	DYS576	DYS627
O-M175*	0.4547	0.5941	0.7740	0.8052	0.7805	0.7727	0.7708
O-M122*	0.6922	0.6542	0.7902	0.8243	0.7970	0.8169	0.7584
O-M134	0.5673	0.7657	0.7635	0.8117	0.7195	0.7662	0.8058

DYF387S1-T および DYF387S1-C の GD は、本研究において DYF387S1 の両パラログを 1 コピーずつもつと推定された試料のデータのみを用いて計算した。その他の Y-STR の GD は、文献[54]から引用した。

表 3-10 DYF387S1 のアレルを組み合わせたハプロタイプにおける HD

	DYF387S1 ハプロタイプの Haplotype diversity (HD)	
	パラログの区別あり	パラログの区別無し (Yfiler Plus キットを用いた場合に該当)
O-M175*	0.7952	0.7931
O-M122*	0.9051	0.8971
O-M134	0.9081	0.9081

本研究で DYF387S1-T および DYF387S1-C を別々にタイピングした試料のデータを用いて、両パラログを区別する場合と区別しない場合のそれぞれについて、HD を計算した。

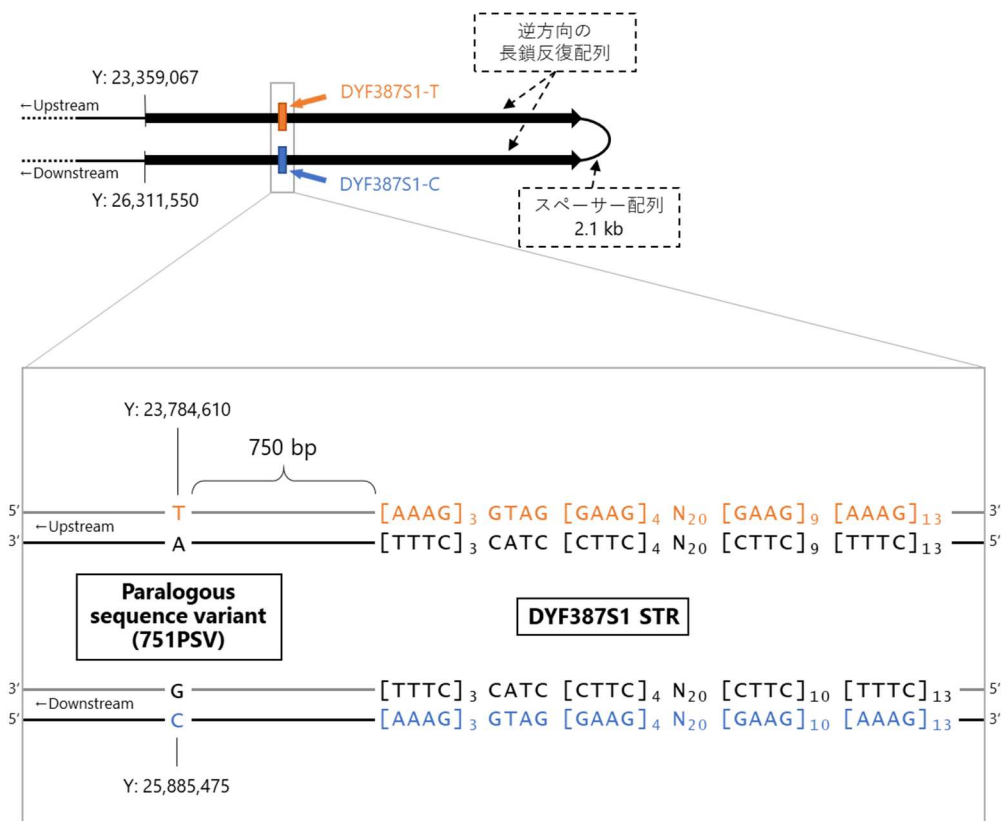


図3-1 ヒトY染色体のP1領域におけるDYF387S1とparalogous sequence variant (PSV)の位置関係

本研究では、DYF387S1から751塩基離れた位置にあるPSVを751PSVとした。また、751PSVがTであるDYF387S1をDYF387S1-T、751PSVがCであるDYF387S1をDYF387S1-Cとした。図中の塩基位置および塩基配列は、UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>)におけるヒトゲノム参照配列GRCh38に従った。P1領域の開始位置および終了位置は文献[100]、スペーサー配列長は文献[79]をそれぞれ参考にした。

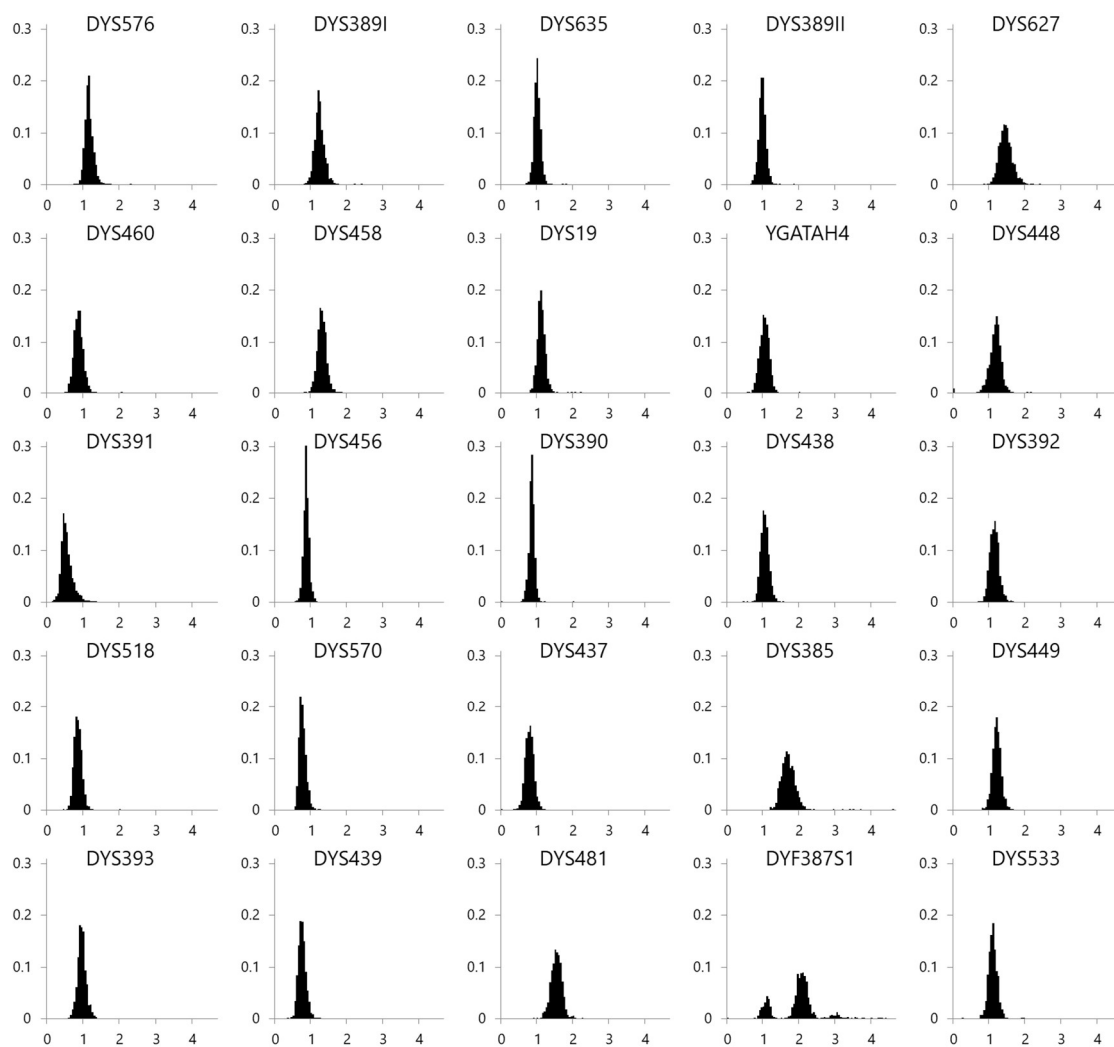


図 3-2 日本人男性の DNA 1299 試料における各 Y-STR の RA の分布

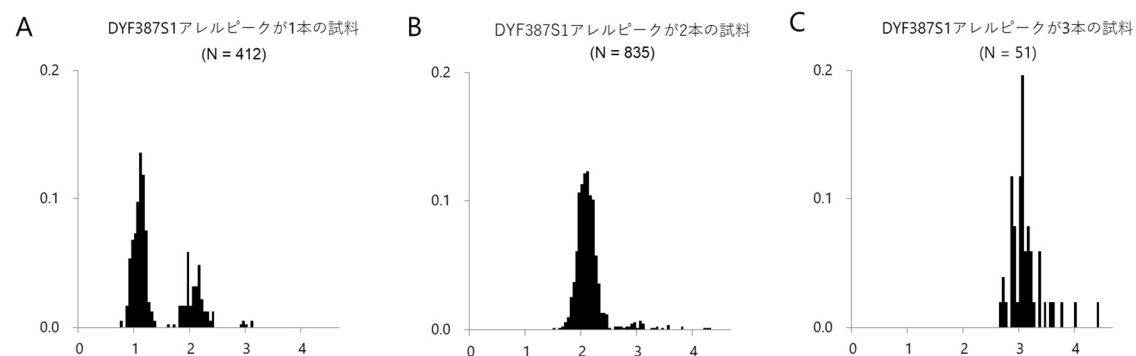


図 3-3 DYF387S1 のアレルピークの本数で試料をグループ分けした場合の、各グループにおける DYF387S1 の R_f の分布

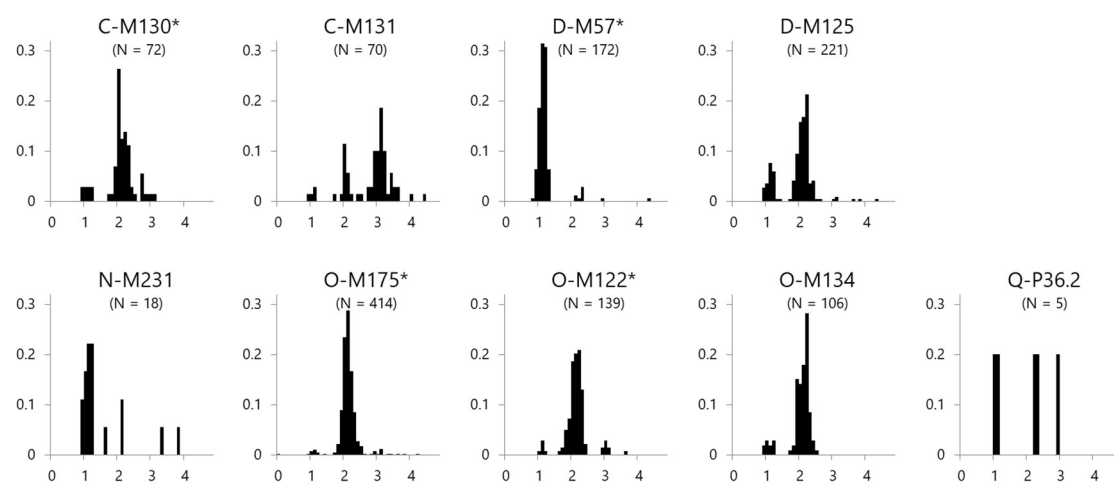
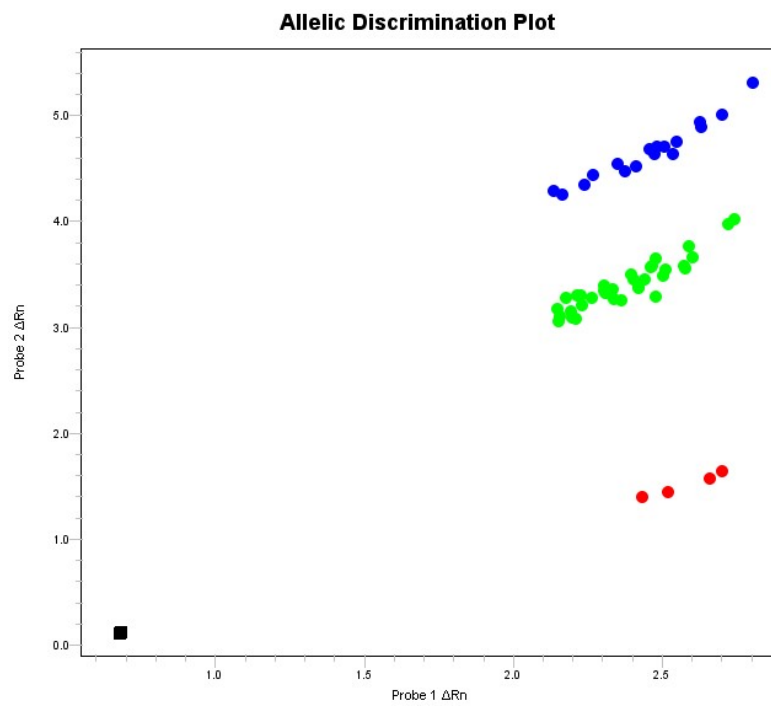


図 3-4 各ハプログループにおける DYF387S1 の R_f の分布

A



B

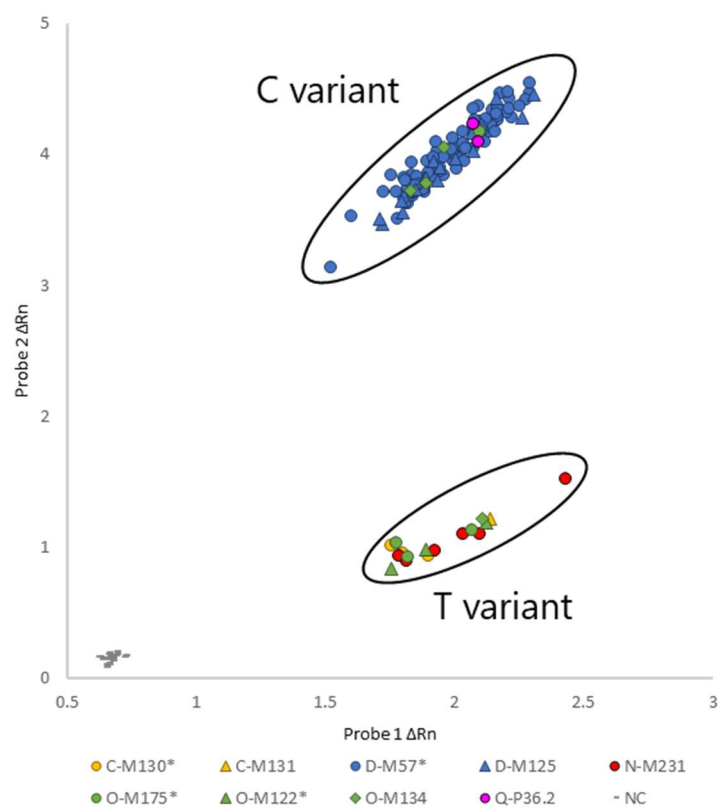
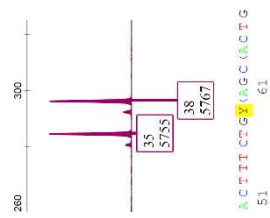


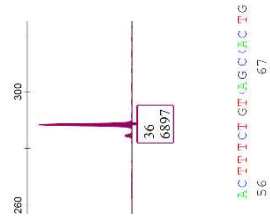
図 3-5 751PSV の塩基配列を決定するための蛍光プローブを用いた TaqMan 法の結果の例

- (A) DYF387S1 の推定コピー数が 2 である試料の結果。751PSV が T/T と判定された試料のプロットが赤色、T/C と判定された試料のプロットが緑色、C/C と判定された試料のプロットが青色、陰性対照試料のプロットが黒色で示されている。
- (B) DYF387S1 の推定コピー数が 1 である試料の結果。サンガー法を用いたダイレクトシーケンシングによって 751PSV の塩基配列を決定した試料のプロットとの位置関係から、各試料の 751PSV の塩基配列を決定した。ハプログループごとにプロットの色と形状を分けている。

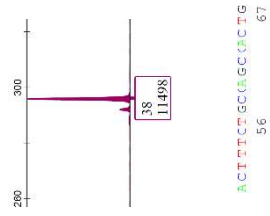
試料 A



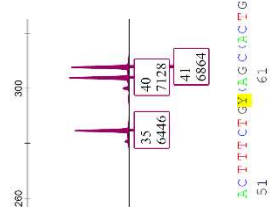
試料 B



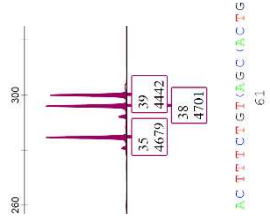
試料 C



試料 D

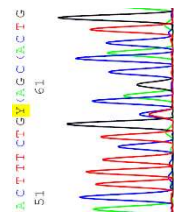
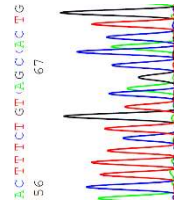
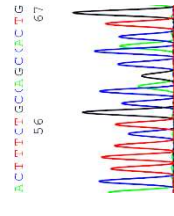
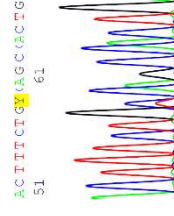
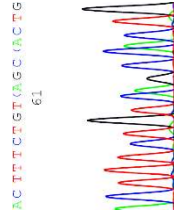


試料 E

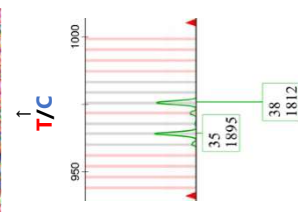
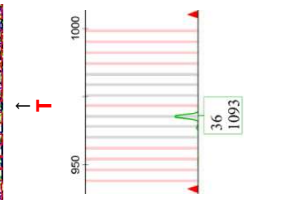
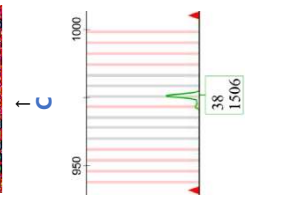
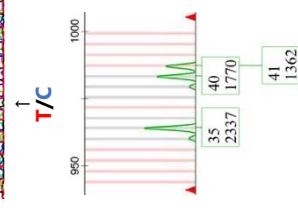
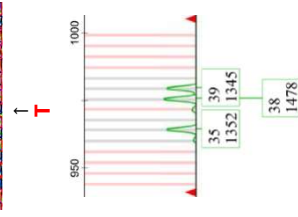


Yfiler Plus キットを用いた
DYF387S1 タイピング結果

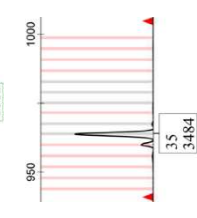
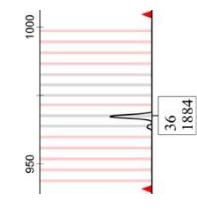
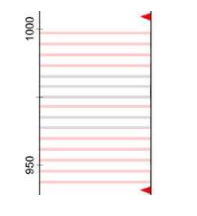
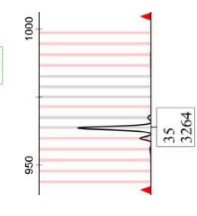
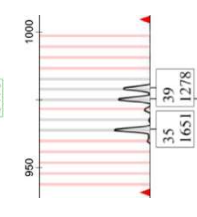
751PSV
塩基配列



DYF387S1-T/C
タイピング結果
(VIC 標識プライマー)



DYF387S1-T
タイピング結果
(NED 標識プライマー)



DYF387S1-C
タイピング結果
(FAM 標識プライマー)

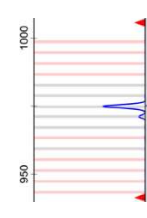
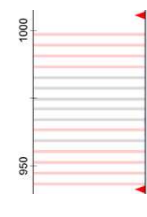
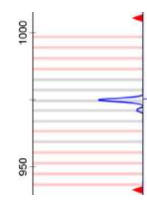
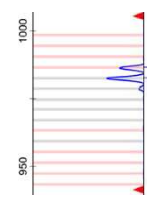
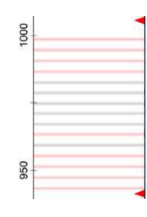


図 3-6 DYF387S1 のアレルをバラログごとタイピングした結果の例

試料 A～E について、上段から順に、Yfiler Plus キットで DYF387S1 をタイピングした結果、サンガー法を用いたダイレクトシーケンシングによって決定した 75IPSV の塩基配列、DYF387S1-T と DYF387S1-C の両方を増幅するプライマーを用いたタイピング結果、DYF387S1-T のみを増幅するプライマーを用いたタイピング結果、DYF387S1-C のみを増幅するプライマーを用いたタイピング結果を示す。

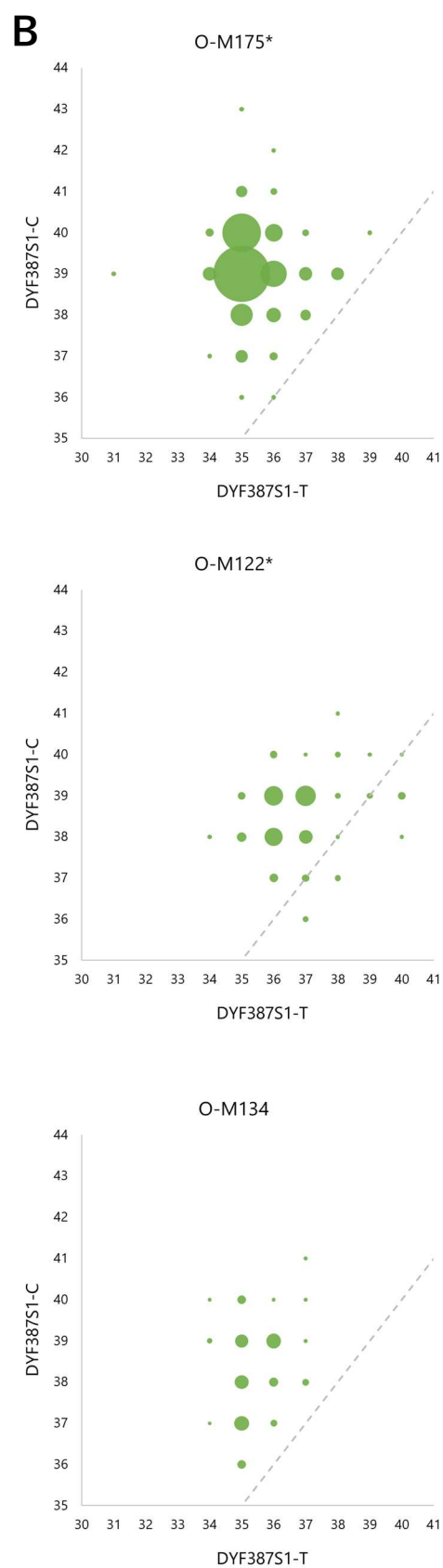
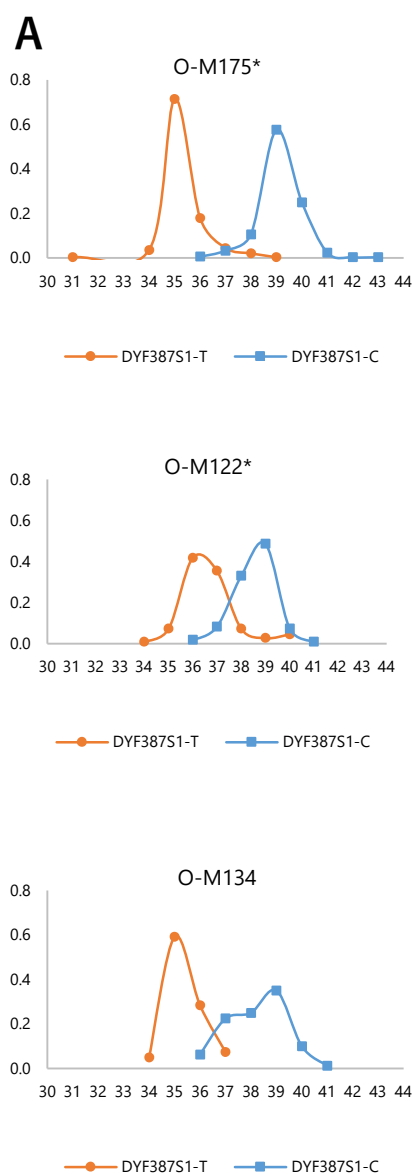


図 3-7 DYF387S1 の推定コピー数が2であり
DYF387S1-TとDYF387S1-Cの両方が
検出された試料のみを用いた場合のアレ
ルの分布

- (A) 各ハプログループにおける
DYF387S1-TおよびDYF387S1-C
のアレルの分布
- (B) 各ハプログループにおける
DYF387S1-TとDYF387S1-Cを組
み合わせたハプロタイプの分布

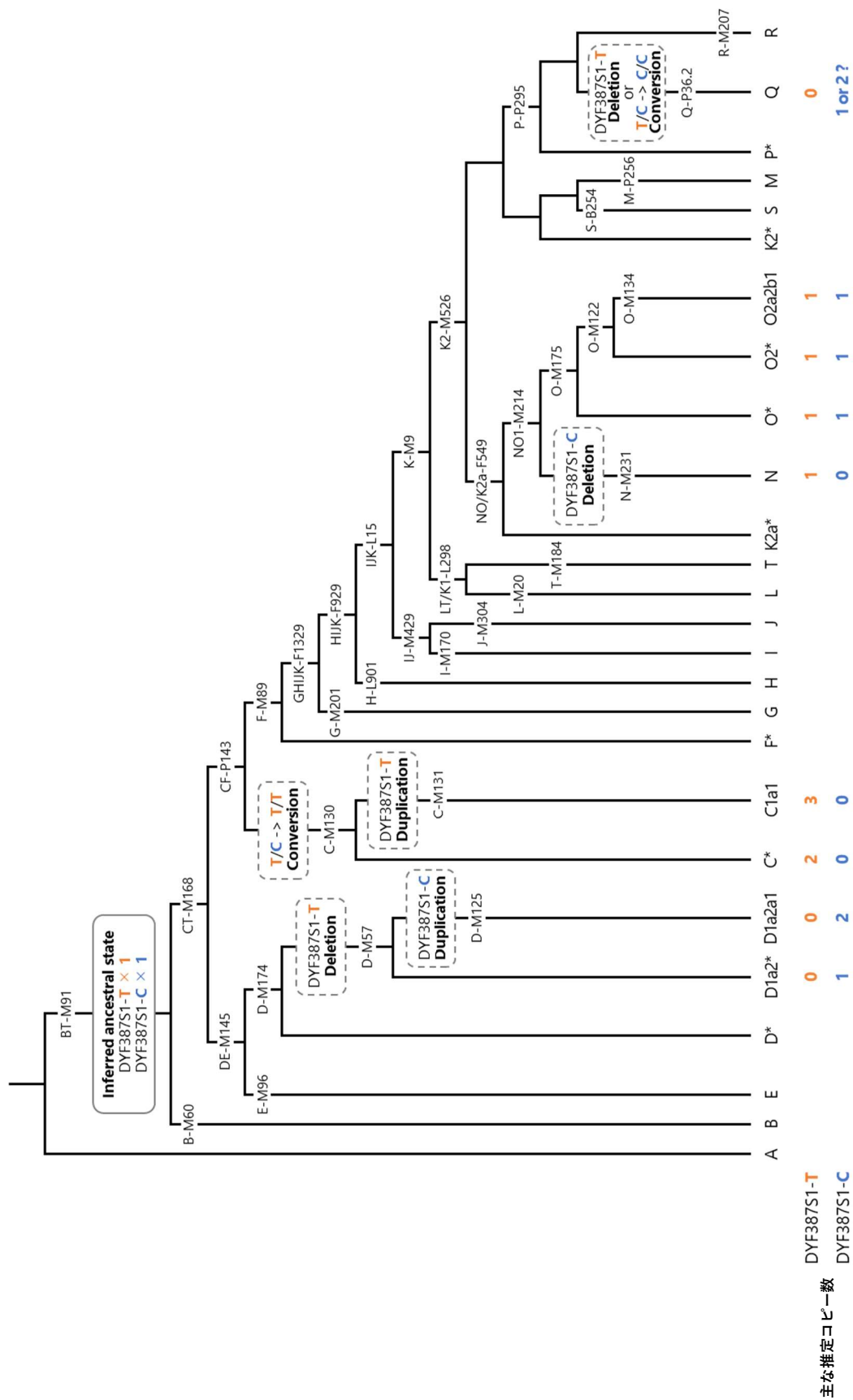


図 3-8 Y 染色体ハプログループの系統樹

本研究で推定された D YF387S1 パラログのコピー数のうち、最も頻度が高いものを各ハプログループの下に示す。ハプログループ D-M174* (D*) については、本研究のデータに含まれる数が 1 例のみであったことから、最も頻度が高いコピー数は不明とした。ハプログループ B-M60 と CT-M168 の共通祖先は、D YF387S1-T 及び D YF387S1-C を 1 コピーずつと推定し、灰色の実戦からなる角丸長方形で示した。灰色の破線からなる角丸長方形は、各ハプログループの共通祖先で生じたと推定される変異を示す。各変異は、最少の変異数を前提とした maximum parsimony model に従って推定した[101]。系統樹は ISOGG Y-DNA Haplogroup Tree 2019, version 14.151 (<https://isogg.org/tree/index.html>)を参考にして作成した。

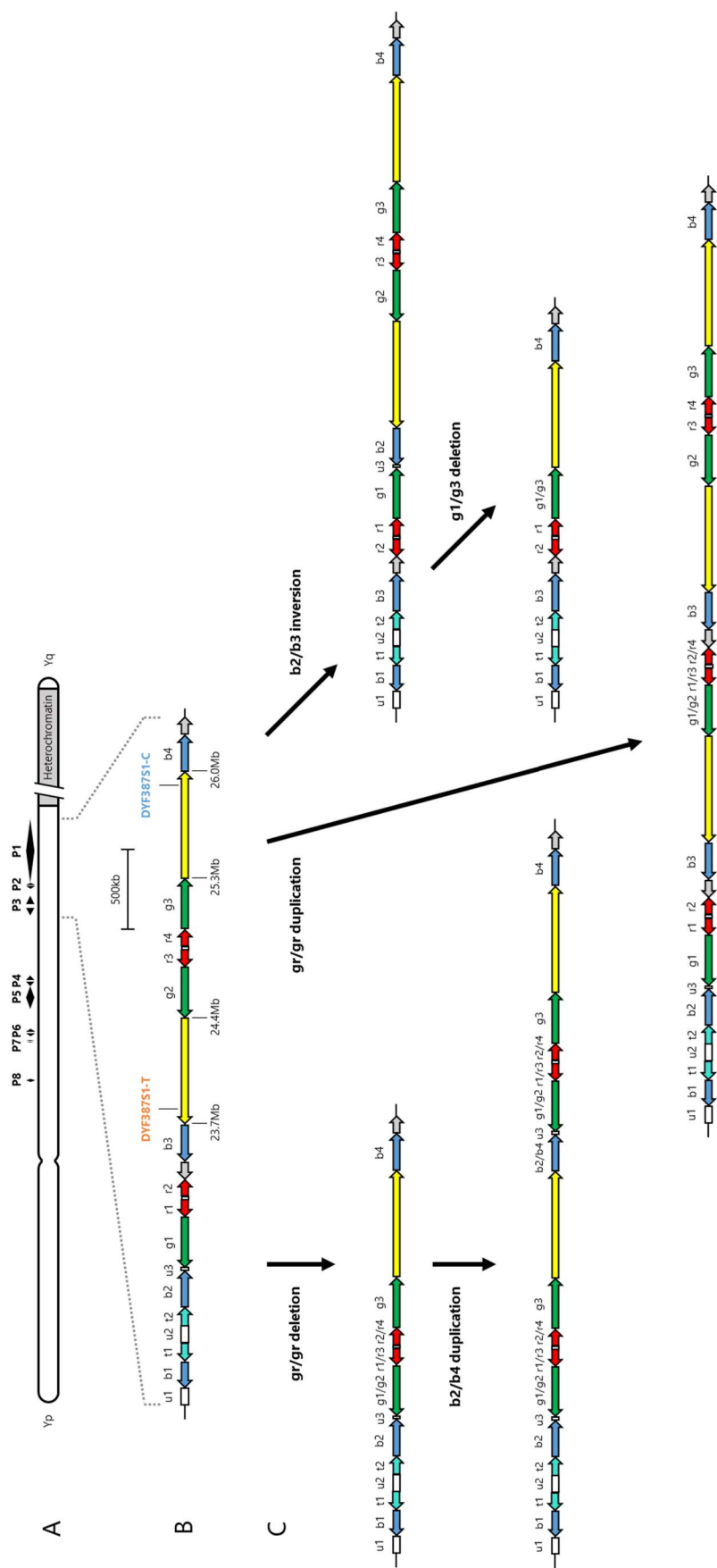


図 3-9 ヒト Y 染色体の AZFc 領域の構造および変異の例

(A) ヒト Y 染色体の概要図およびパンドローム領域 (P1-P8) の大まかな位置。

(B) AZFc 領域の配列構造[102]。色付きの矢印は、それぞれ相関性が高い配列を示す。黄色の領域は、sY1206

(GenBank : G67163, G67171) の sequence-tagged site (STS) によって決定される。黄色の領域の開始位置及び終了位置は、ヒトゲノム参照配列 GRCh38 に基づく (<http://genome.ucsc.edu>)。DYF387S1 は、黄色の領域内に存在する。

(C) 過去に報告された Y 染色体変異の例。左から順に、gr/gr 欠失後の b2/b4 重複[86]、gr/gr 重複[95]、b2/b3 逆位後の g1/g3 欠失[96]を示す。

第4章 要約および今後の展望

本研究では、法科学分野において用いられる 25 種類の Y-STR について、日本人集団における多型性を明らかにすることを目的とした。第 2 章の研究では、日本人集団の 1299 試料について 25 種類の Y-STR のタイピングを行い、従来の 16 種類の Y-STR を用いた場合よりも Y 染色体の識別力が大きく向上したことが確認された。Y-STR ごとのアレルの多様性を比較したところ、新たに追加された Y-STR はアレルの多様性が大きい傾向にあり、識別力の向上に大きく寄与した可能性が示された。25 種類の Y-STR を組み合わせたハプロタイプについて日本人 1000 人以上のデータを得たのは本研究が初めてであり、本研究で構築された Y-STR データベースは法科学分野において広く活用されると期待される。例えば、DNA 型鑑定の結果として観察された Y-STR ハプロタイプの頻度を推定する場合に、Y-STR データベースは有用である。また、Y-STR のマイクロバリエント、特に Yfiler Plus キットで新たに検査されるようになった Y-STR のマイクロバリエントについては、世界的にも塩基配列の報告が少ないが、本研究では観察された 35 例のマイクロバリエントすべてについて塩基配列を明らかにした。マイクロバリエントの塩基配列は、法科学分野に限らず、人類遺伝学分野等における集団間の比較においても活用が期待される。第 3 章の研究では、ヒト Y 染色体 P1 領域の 2 座位に存在するとされる DYF387S1 について、相対的 PCR 増幅効率 (RA) という値を用いることによって、日本人集団におけるコピー数多型の存在が示された。また、1000 人以上の試料において DYF387S1 のパラログを別々に検査することによって、ハプログループごとに異なる P1 領域の構造変異が共通祖先に生じたことが示唆された。これらの知見を踏まえ、法科学分野および遺伝学分野における今後の展望について論じる。

4.1 コピー数多型を踏まえた Y-STR ハプロタイプ頻度推定

法科学分野の Y-STR 検査では、特に米国等において、Y-STR ハプロタイプの集団内における頻度が検査結果の評価に用いられることがある[103-105]。例えば、犯行現場に残された鑑定資料を検査して得られた Y-STR ハプロタイプが、集団内にどの程度の頻度で存在するかは、検査結果の評価において重要となりうる。その頻度が小さいほど、鑑定資料の由来となる人物の絞り込みに有用であると考えられる。Y-STR ハプロタイプの頻度計算には複数の方法が提案されている。最もシンプルな方法としては、Counting method が挙

げられる。この方法では、データベースに含まれる全例数を N 、検査で観察された Y-STR ハプロタイプのデータベースに含まれる例数を n として、 n/N または $(n+1)/(N+1)$ として頻度が計算される[30,105]。この他に、データベース内に 1 例のみ観察されたハプロタイプの種類数で Counting method を補正した Kappa 法[106]や、集団内の亜集団の存在を想定したシミュレーションを用いた離散ラプラス法[107]等が報告されている。これらの方法は集団データを利用するため、集団データを構築した際のサンプリングバイアスの影響の懸念がある。一方、近年は集団データを利用しない Y-STR ハプロタイプ頻度の推定方法も提案された[61]。同方法および離散ラプラス法では、計算に用いる Y-STR の座位数を固定した上で、リピート領域の単位配列の繰り返し回数に変化する変異の発生を想定して計算が行われる。すなわち、それらの計算方法では Y-STR のコピー数多型およびマイクロバリエーションの存在が想定されていない。日本人集団においては、DYF387S1 にコピー数多型が頻繁に観察されるため、その扱いを頻度計算においてどうすべきか、事前に整理しておく必要性が高い。一つの対応策としては、Yfiler Plus キットで検査をした場合は DYF387S1 を除いた Y-STR を用いて計算することが考えられる。この場合、DYF387S1 を除いた分、算出される Y-STR ハプロタイプ頻度は大きい値となる。したがって、法科学的に考えれば、それは保守的 (conservative) な値ということになる。犯行現場に残された鑑定資料と被疑者の Y-STR ハプロタイプが一致した場合、その Y-STR ハプロタイプの頻度が集団内で小さいほど、その資料の由来が被疑者以外の人物である尤もらしさは小さくなる。そのため、Y-STR ハプロタイプの頻度を大きく推定することは、被疑者を過度に不利な立場としないための保守的な対応となる。ゆえに、文献[107]または文献[61]で報告された計算方法を用いる場合において、DYF387S1 を除いた計算結果を用いる根拠については、法科学分野において説明可能であると考えられる。将来的には、Y-STR ハプロタイプの頻度推定に関して、DYF387S1 以外におけるコピー数多型やマイクロバリエーション等の存在も踏まえて、広く共有された考え方が構築されることが望ましい。本研究によって示された DYF387S1 におけるコピー数多型等、日本人集団に特有の課題もあることから、日本の法科学者および遺伝学者によって議論が深められることを期待したい。

4.2 日本人集団における Y 染色体 P1 領域の構造多様性

本研究では、日本人集団においてはハプログループによって DYF387S1 のパラログ (DYF387S1-T、DYF387S1-C) の構成が異なることが示された。すなわち、ハプログループによってパンドローム領域の一つである P1 領域の構造が大きく異なる可能性が示

唆された。Y 染色体の構造変異については、主に生殖機能との関連を明らかにする目的で研究が進められてきた[108]。しかし、それらの研究に用いられてきた方法の多くが PCR 増幅産物の有無を判断するものであり、Y 染色体の部分的な欠失については広く研究が進められているものの、重複についてはあまり知られていない[109,110]。日本人集団におけるハプログループと Y 染色体構造の関係については文献[111]にて報告があるが、研究対象となっているのは欠失のみであり、重複については調べられていない。欠失と重複の両方を調べられる MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法によって日本人集団の Y 染色体を調べた報告[112]もあるが、ハプログループが明らかでない Y 染色体を対象としているため、ハプログループと欠失および重複の関連については示されていない。したがって、本研究によって示唆されたハプログループごとの欠失および重複の違いは、DYF387S1 を含む領域に限定されてはいるものの、日本人集団におけるハプログループ間の P1 領域の多様性を研究する上で有用な情報であると考えられる。特に、ハプログループ D-M125 の共通祖先およびハプログループ C-M131 の共通祖先のそれぞれにおいて生じたことが示唆された P1 領域の部分的な重複については、これまで調べられていなかった。また、本研究では日本人集団において低頻度で観察されるハプログループ N-M231 および Q-P36.2 についても共通祖先における P1 領域の構造変化の可能性が示唆されたが、これらの知見はハプログループ N および Q の頻度が高い他集団においても有用となりうる。日本人集団における Y 染色体の構造とハプログループの関連を解明するためには、多数の日本人男性 DNA を対象として、構造変異を検出する手法とハプログループを細分化する手法を組み合わせたアプローチが必要となる。法科学分野では、1 ng 以下の DNA を鋳型として Y 染色体を 600 種類以上のハプログループに細分化する方法も開発されており[97]、多数の DNA 試料を対象とした研究に有用なものであると考えられる。しかし、同方法で用いられる次世代シーケンサーのパネルには、日本人には観察されていないハプログループを検出するためのプライマーセットも多数含まれている。したがって、パネルに含まれるプライマーセットを日本人集団の Y 染色体に適したものに変更することによって、より効果的に日本人集団におけるハプログループを細分化することが可能になるであろう。多くの日本人 DNA を用いた全ゲノム解析のデータを活用することも有用であるはずだが、先行研究では分析対象から Y 染色体が除かれているものが目立つ[113-115]。文献[116]では日本人男性 345 人の Y 染色体について全ゲノム解析が行われ、各試料の系統関係について推定されているが、ハプログループの詳細な分類や構造変異に関する分析は行われていない。ゲノム研究においては各研究機関の得意とする手法が異なることから、複数の機関による協働によって、日本人集団における Y 染色体の構造多様性について解明されること

が期待される。

4.3 日本人以外の集団における DYF387S1 コピー数

法科学分野の先行研究では、DYF387S1 は Y 染色体上の 2 座位に存在するとされていたことから、DYF387S1 のアレルが 1 種類のみ観察された場合、2 座位に同じアレルが存在すると判断されることが多かった。Yfiler Plus キットを用いた 25 種類の Y-STR に関する集団データの報告は多数存在するが、それらの多くでも同様に判断されていた。例えば、DYF387S1 において 38 型のアレルのみ観察された試料については、アレルの表記を「38, 38 型」とすることによって、38 型のアレルが 2 コピー存在するとした報告が多い。しかし、本研究によって、DYF387S1 のアレルが 1 種類のみ観察された試料の中には、そのコピー数が 1 であるものも少なくないことが示された。したがって、DYF387S1 の集団データに関する報告を参照する際は、そのコピー数の判断が必ずしも正確ではない可能性があることに注意が必要である。

第5章 参考文献

1. 瀬戸康雄, 井上博之, 科学捜査の最前線 —犯罪立証に資する法科学研究の現状と展開—, *Yakugaku Zasshi* 139 (2019) 683-684.
2. American Academy of Forensic Sciences [<https://www.aafs.org>] accessed Dec 8 2019.
3. 日本法科学技術学会 [<http://www.houkagaku.org>] accessed Dec 8 2019.
4. 日本法中毒学会 [<https://forensic.toxicology.jp>] accessed Dec 8 2019.
5. 日本法医学会 [<http://www.jslm.jp>] accessed Dec 8 2019.
6. A.J. Jeffreys, V. Wilson, S.L. Thein, Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA, *Nature* 314 (1985) 67-73.
7. Y. Nakamura, M. Leppert, P. O'Connell, R. Wolff, T. Holm, M. Culver, C. Martin, E. Fujimoto, M. Hoff, E. Kumlin, et al., Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping, *Science* 235 (1987) 1616-1622.
8. A.J. Jeffreys, V. Wilson, R. Neumann, J. Keyte, Amplification of human minisatellites by the polymerase chain reaction: towards DNA fingerprinting of single cells, *Nucleic Acids Res.* 16 (1988) 10953-10971.
9. G.T. Horn, B. Richards, K.W. Klinger, Amplification of a highly polymorphic VNTR segment by the polymerase chain reaction, *Nucleic Acids Res.* 17 (1989) 2140.
10. K. Kasai, Y. Nakamura, R. White, Amplification of a variable number of tandem repeats (VNTR) locus (pMCT118) by the polymerase chain reaction (PCR) and its application to forensic science, *J. Forensic Sci.* 35 (1990) 1196-1200.
11. P.J. Collins, L.K. Hennessy, C.S. Leibelt, R.K. Roby, D.J. Reeder, P.A. Foxall, Developmental validation of a single-tube amplification of the 13 CODIS STR loci, D2S1338, D19S433, and amelogenin: the AmpFISTR Identifiler PCR Amplification Kit, *J. Forensic Sci.* 49 (2004) 1265-1277.
12. D.Y. Wang, C.W. Chang, R.E. Lagace, L.M. Calandro, L.K. Hennessy, Developmental validation of the AmpFISTR® Identifiler® Plus PCR Amplification Kit: an established multiplex assay with improved performance, *J. Forensic Sci.* 57 (2012) 453-465.
13. K. Oostdik, K. Lenz, J. Nye, K. Schelling, D. Yet, S. Bruski, J. Strong, C. Buchanan, J. Sutton, J. Linner, N. Frazier, H. Young, L. Matthies, A. Sage, J. Hahn, R. Wells, N. Williams, M. Price, J. Koehler, M. Staples, K.L. Swango, C. Hill, K. Oyerly, W. Duke, L. Katzilierakis, M.G. Ensenberger, J.M. Bourdeau, C.J. Sprecher, B. Krenke, D.R. Storts, Developmental validation of the PowerPlex® Fusion System for analysis of casework and reference samples: A 24-locus multiplex for new database standards, *Forensic Sci. Int. Genet.* 12 (2014) 69-76.
14. M.J. Ludeman, C. Zhong, J.J. Mulero, R.E. Lagace, L.K. Hennessy, M.L. Short, D.Y. Wang, Developmental validation of GlobalFiler PCR amplification kit: a 6-dye multiplex assay designed for amplification of casework samples, *Int. J. Legal Med.* 132 (2018) 1555-1573.

15. J.J. Mulero, C.W. Chang, L.M. Calandro, R.L. Green, Y. Li, C.L. Johnson, L.K. Hennessy, Development and validation of the AmpFISTR® Yfiler™ PCR amplification kit: a male specific, single amplification 17 Y-STR multiplex system, *J. Forensic Sci.* 51 (2006) 64-75.
16. J.M. Thompson, M.M. Ewing, W.E. Frank, J.J. Pogemiller, C.A. Nolde, D.J. Koehler, A.M. Shaffer, D.R. Rabbach, P.M. Fulmer, C.J. Sprecher, D.R. Storts, Developmental validation of the PowerPlex® Y23 System: a single multiplex Y-STR analysis system for casework and database samples, *Forensic Sci. Int. Genet.* 7 (2013) 240-250.
17. S. Gopinath, C. Zhong, V. Nguyen, J. Ge, R.E. Lagace, M.L. Short, J.J. Mulero, Developmental validation of the Yfiler® Plus PCR Amplification Kit: An enhanced Y-STR multiplex for casework and database applications, *Forensic Sci. Int. Genet.* 24 (2016) 164-175.
18. J.M. Butler, Commonly Used Short Tandem Repeat Markers and Commercial Kits, in: *Forensic DNA Typing. 2nd ed.* (2005) pp. 85-122, Academic Press, San Diego.
19. P. Gill, B. Brinkmann, E. d'Aloja, J. Andersen, W. Bar, A. Carracedo, B. Dupuy, B. Eriksen, M. Jangblad, V. Johnsson, A.D. Kloosterman, P. Lincoln, N. Morling, S. Rand, M. Sabatier, R. Scheithauer, P. Schneider, M.C. Vide, Considerations from the European DNA profiling group (EDNAP) concerning STR nomenclature, *Forensic Sci. Int.* 87 (1997) 185-192.
20. M.A. Jobling, C. Tyler-Smith, The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age, *Nat. Rev. Genet.* 4 (2003) 598-612.
21. G.D. Poznik, B.M. Henn, M.C. Yee, E. Sliwerska, G.M. Euskirchen, A.A. Lin, M. Snyder, L. Quintana-Murci, J.M. Kidd, P.A. Underhill, C.D. Bustamante, Sequencing Y chromosomes resolves discrepancy in time to common ancestor of males versus females, *Science* 341 (2013) 562-565.
22. G.D. Poznik, Y. Xue, F.L. Mendez, T.F. Willems, A. Massaia, M.A. Wilson Sayres, Q. Ayub, S.A. McCarthy, A. Narechania, S. Kashin, Y. Chen, R. Banerjee, J.L. Rodriguez-Flores, M. Cerezo, H. Shao, M. Gymrek, A. Malhotra, S. Louzada, R. Desalle, G.R. Ritchie, E. Cerveira, T.W. Fitzgerald, E. Garrison, A. Marcketta, D. Mittelman, M. Romanovitch, C. Zhang, X. Zheng-Bradley, G.R. Abecasis, S.A. McCarroll, P. Flicek, P.A. Underhill, L. Coin, D.R. Zerbin, F. Yang, C. Lee, L. Clarke, A. Auton, Y. Erlich, R.E. Handsaker, C.D. Bustamante, C. Tyler-Smith, Punctuated bursts in human male demography inferred from 1,244 worldwide Y-chromosome sequences, *Nat. Genet.* 48 (2016) 593-599.
23. T.M. Karafet, F.L. Mendez, M.B. Meilerman, P.A. Underhill, S.L. Zegura, M.F. Hammer, New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree, *Genome Res.* 18 (2008) 830-838.
24. M.F. Hammer, T.M. Karafet, H. Park, K. Omoto, S. Harihara, M. Stoneking, S. Horai, Dual origins of the Japanese: common ground for hunter-gatherer and farmer Y chromosomes, *J. Hum. Genet.* 51 (2006) 47-58.
25. I. Nonaka, K. Minaguchi, N. Takezaki, Y-chromosomal binary haplogroups in the

- Japanese population and their relationship to 16 Y-STR polymorphisms, *Ann. Hum. Genet.* 71 (2007) 480-495.
26. N. Mizuno, T. Kitayama, K. Fujii, H. Nakahara, K. Yoshida, K. Sekiguchi, N. Yonezawa, M. Nakano, K. Kasai, A forensic method for the simultaneous analysis of biallelic markers identifying Y chromosome haplogroups inferred as having originated in Asia and the Japanese archipelago, *Forensic Sci. Int. Genet.* 4 (2010) 73-79.
27. S. Naitoh, I. Kasahara-Nonaka, K. Minaguchi, P. Nambiar, Assignment of Y-chromosomal SNPs found in Japanese population to Y-chromosomal haplogroup tree, *J. Hum. Genet.* 58 (2013) 195-201.
28. Y. Sato, T. Shinka, A.A. Ewis, A. Yamauchi, T. Iwamoto, Y. Nakahori, Overview of genetic variation in the Y chromosome of modern Japanese males, *Anthropol Sci* 122 (2014) 131-136.
29. M. Kayser, Forensic use of Y-chromosome DNA: a general overview, *Hum. Genet.* 136 (2017) 621-635.
30. S. Willuweit, L. Roewer, The new Y Chromosome Haplotype Reference Database, *Forensic Sci. Int. Genet.* 15 (2015) 43-48.
31. Y-Chromosome STR Haplotype Reference Database available [<https://yhrd.org>] accessed Dec 11 2019.
32. K.N. Ballantyne, M. Goedbloed, R. Fang, O. Schaap, O. Lao, A. Wollstein, Y. Choi, K. van Duijn, M. Vermeulen, S. Brauer, R. Decorte, M. Poetsch, N. von Wurmb-Schwark, P. de Knijff, D. Labuda, H. Vezina, H. Knoblauch, R. Lessig, L. Roewer, R. Ploski, T. Dobosz, L. Henke, J. Henke, M.R. Furtado, M. Kayser, Mutability of Y-chromosomal microsatellites: rates, characteristics, molecular bases, and forensic implications, *Am. J. Hum. Genet.* 87 (2010) 341-353.
33. Scientific Working Group on DNA Analysis Methods, Validation Guidelines for DNA Analysis Methods available [http://media.wix.com/ugd/4344b0_cbc27d16dcb64fd88cb36ab2a2a25e4c.pdf] accessed Nov 26 2019.
34. 藤井宏治, 岩嶋泰樹, 北山哲史, 中原弘明, 水野なつ子, 関口和正, PowerPlex Fusion System による STR 型検査の法科学的評価, *日本法科学技術学会誌* 20 (2015) 15-40.
35. 藤井宏治, 綿引晴彦, 三田裕介, 北山哲史, 中原弘明, 水野なつ子, 関口和正, GlobalFiler による STR 型検査の法科学的評価, *日本法科学技術学会誌* 21 (2016) 1-23.
36. 綿引晴彦, 藤井宏治, 深川貴志, 三田裕介, 北山哲史, 中原弘明, 水野なつ子, 関口和正, Yfiler® Plus PCR Amplification Kit を用いた Y-STR 型検査の法科学的評価, *日本法科学技術学会誌* 23 (2018) 13-34.
37. 水野なつ子, 北山哲史, 藤井宏治, 中原弘明, 吉田日南子, 笠井賢太郎, 関口和正, AmpFISTR® Yfiler™ PCR Amplification Kit の法科学的応用への評価, *日本法科学技術学会誌* 13 (2008) 111-123.
38. S. Claerhout, M. Vandenbosch, K. Nivelle, L. Gruyters, A. Peeters, M.H.D. Larmuseau,

- R. Decorte, Determining Y-STR mutation rates in deep-rooting genealogies: Identification of haplogroup differences, *Forensic Sci. Int. Genet.* 34 (2018) 1-10.
39. M. Hara, A. Kido, A. Takada, N. Adachi, K. Saito, Genetic data for 16 Y-chromosomal STR loci in Japanese, *Leg. Med. (Tokyo)* 9 (2007) 161-170.
 40. N. Mizuno, H. Nakahara, K. Sekiguchi, K. Yoshida, M. Nakano, K. Kasai, 16 Y chromosomal STR haplotypes in Japanese, *Forensic Sci. Int.* 174 (2008) 71-76.
 41. M. Hashiyada, K. Umetsu, I. Yuasa, A. Tamura, A. Matsusue, K. Suzuki, S. Kashimura, M. Funayama, Population genetics of 17 Y-chromosomal STR loci in Japanese, *Forensic Sci. Int. Genet.* 2 (2008) e69-70.
 42. ISOGG 2016 Y-DNA Haplogroup C
[https://isogg.org/tree/2016/ISOGG_HapgrpC16.html] accessed Jan 23 2020.
 43. ISOGG 2017 Y-DNA Haplogroup Q
[https://isogg.org/tree/2017/ISOGG_HapgrpQ17.html] accessed Jan 23 2020.
 44. M. Nei, F. Tajima, DNA polymorphism detectable by restriction endonucleases, *Genetics* 97 (1981) 145-163.
 45. L. Excoffier, P.E. Smouse, J.M. Quattro, Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data, *Genetics* 131 (1992) 479-491.
 46. J.B. Kruskal, Nonmetric multidimensional scaling: A numerical method, *Psychometrika* 29 (1964) 115-129.
 47. R. Kittler, A. Erler, S. Brauer, M. Stoneking, M. Kayser, Apparent intrachromosomal exchange on the human Y chromosome explained by population history, *Eur. J. Hum. Genet.* 11 (2003) 304-314.
 48. H.J. Bandelt, P. Forster, A. Rohl, Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies, *Mol. Biol. Evol.* 16 (1999) 37-48.
 49. M. Kayser, A. Caglia, D. Corach, N. Fretwell, C. Gehrig, G. Graziosi, F. Heidorn, S. Herrmann, B. Herzog, M. Hidding, K. Honda, M. Jobling, M. Krawczak, K. Leim, S. Meuser, E. Meyer, W. Oesterreich, A. Pandya, W. Parson, G. Penacino, A. Perez-Lezaun, A. Piccinini, M. Prinz, C. Schmitt, L. Roewer, et al., Evaluation of Y-chromosomal STRs: a multicenter study, *Int. J. Legal Med.* 110 (1997) 125-133, 141-129.
 50. B. Rolf, E. Meyer, B. Brinkmann, P. de Knijff, Polymorphism at the tetranucleotide repeat locus DYS389 in 10 populations reveals strong geographic clustering, *Eur. J. Hum. Genet.* 6 (1998) 583-588.
 51. A. Gonzalez-Neira, L. Gusmao, M. Brion, M.V. Lareu, A. Amorim, A. Carracedo, Distribution of Y-chromosome STR defined haplotypes in Iberia, *Forensic Sci. Int.* 110 (2000) 117-126.
 52. A.J. Redd, A.B. Agellon, V.A. Kearney, V.A. Contreras, T. Karafet, H. Park, P. de Knijff, J.M. Butler, M.F. Hammer, Forensic value of 14 novel STRs on the human Y chromosome, *Forensic Sci. Int.* 130 (2002) 97-111.

53. J.M. Butler, Y Chromosome DNA Testing, in:, *Forensic DNA Typing. 2nd ed.* (2005) pp. 201-240, Academic Press, San Diego.
54. H. Watahiki, K. Fujii, T. Fukagawa, Y. Mita, T. Kitayama, N. Mizuno, Polymorphisms and microvariant sequences in the Japanese population for 25 Y-STR markers and their relationships to Y-chromosome haplogroups, *Forensic Sci. Int. Genet.* 41 (2019) e1-e7.
55. G. Iacovacci, E. D'Atanasio, O. Marini, A. Coppa, D. Sellitto, B. Trombetta, A. Berti, F. Cruciani, Forensic data and microvariant sequence characterization of 27 Y-STR loci analyzed in four Eastern African countries, *Forensic Sci. Int. Genet.* 27 (2017) 123-131.
56. S. Holm, A simple sequentially rejective multiple test procedure, *Scandinavian journal of statistics* (1979) 65-70.
57. H. Abdi, Holm's sequential Bonferroni procedure, *Encyclopedia of research design* 1 (2010) 1-8.
58. S.L. Li, T. Yamamoto, T. Yoshimoto, R. Uchihi, M. Mizutani, Y. Kurimoto, K. Tokunaga, F. Jin, Y. Katsumata, N. Saitou, Phylogenetic relationship of the populations within and around Japan using 105 short tandem repeat polymorphic loci, *Hum. Genet.* 118 (2006) 695-707.
59. T. Jinam, N. Nishida, M. Hirai, S. Kawamura, H. Oota, K. Umetsu, R. Kimura, J. Ohashi, A. Tajima, T. Yamamoto, H. Tanabe, S. Mano, Y. Suto, T. Kaname, K. Naritomi, K. Yanagi, N. Niikawa, K. Omoto, K. Tokunaga, N. Saitou, The history of human populations in the Japanese Archipelago inferred from genome-wide SNP data with a special reference to the Ainu and the Ryukyuan populations, *J. Hum. Genet.* 57 (2012) 787-795.
60. A. Tajima, I.H. Pan, G. Fucharoen, S. Fucharoen, M. Matsuo, K. Tokunaga, T. Juji, M. Hayami, K. Omoto, S. Horai, Three major lineages of Asian Y chromosomes: implications for the peopling of east and southeast Asia, *Hum. Genet.* 110 (2002) 80-88.
61. M.M. Andersen, D.J. Balding, How convincing is a matching Y-chromosome profile?, *PLoS Genet.* 13 (2017) e1007028.
62. M. Spolnicka, J. Dabrowska, E. Szablowska-Gnap, A. Paleczka, M. Jablonska, R. Zbiec-Piekarska, A. Pieta, M. Boron, M. Konarzewska, G. Kostrzewa, R. Ploski, U. Rogalla, M. Wozniak, T. Grzybowski, Intra- and inter-population analysis of haplotype diversity in Yfiler® Plus system using a wide set of representative data from Polish population, *Forensic Sci. Int. Genet.* (2017).
63. I. Pickrahn, E. Muller, W. Zahrer, B. Dunkelmann, J. Cemper-Kiesslich, G. Kreindl, F. Neuhuber, Yfiler® Plus amplification kit validation and calculation of forensic parameters for two Austrian populations, *Forensic Sci. Int. Genet.* 21 (2016) 90-94.
64. G.Y. Fan, Y.R. An, C.X. Peng, J.L. Deng, L.P. Pan, Y. Ye, Forensic and phylogenetic analyses among three Yi populations in Southwest China with 27 Y chromosomal STR loci, *Int. J. Legal Med.* 133 (2019) 795-797.
65. M. Lang, H. Liu, F. Song, X. Qiao, Y. Ye, H. Ren, J. Li, J. Huang, M. Xie, S. Chen, M. Song, Y. Zhang, X. Qian, T. Yuan, Z. Wang, Y. Liu, M. Wang, Y. Liu, J. Liu, Y. Hou,

- Forensic characteristics and genetic analysis of both 27 Y-STRs and 143 Y-SNPs in Eastern Han Chinese population, *Forensic Sci. Int. Genet.* (2019).
66. M. Xie, F. Song, J. Li, M. Lang, H. Luo, Z. Wang, J. Wu, C. Li, C. Tian, W. Wang, H. Ma, Z. Song, Y. Fan, Y. Hou, Genetic substructure and forensic characteristics of Chinese Hui populations using 157 Y-SNPs and 27 Y-STRs, *Forensic Sci. Int. Genet.* 41 (2019) 11-18.
 67. Y-DNA SNP Index on Spreadsheet - 2019-2020 available [https://isogg.org/tree/ISOGG_YDNA_SNP_Index.html] accessed Jan 7 2020.
 68. G. Levinson, G.A. Gutman, Slipped-strand mispairing: a major mechanism for DNA sequence evolution, *Mol. Biol. Evol.* 4 (1987) 203-221.
 69. A. Helgason, A.W. Einarsson, V.B. Guethmundsdottir, A. Sigurethsson, E.D. Gunnarsdottir, A. Jagadeesan, S.S. Ebenesersdottir, A. Kong, K. Stefansson, The Y-chromosome point mutation rate in humans, *Nat. Genet.* 47 (2015) 453-457.
 70. R. Schoske, P.M. Vallone, M.C. Kline, J.W. Redman, J.M. Butler, High-throughput Y-STR typing of U.S. populations with 27 regions of the Y chromosome using two multiplex PCR assays, *Forensic Sci. Int.* 139 (2004) 107-121.
 71. J.Y. Jung, J.H. Park, Y.L. Oh, H.S. Kwon, H.C. Park, K.H. Park, E.H. Kim, D.S. Lee, S.K. Lim, Forensic genetic study of 29 Y-STRs in Korean population, *Leg. Med. (Tokyo)* 23 (2016) 17-20.
 72. S.C.Y. Ip, S.W. Lin, T.T. Lam, Haplotype data of 27 Y-STR loci in Hong Kong Chinese, *Forensic Sci. Int. Genet.* 38 (2019) e14-e15.
 73. R. Bai, Y. Liu, J. Zhang, M. Shi, H. Dong, S. Ma, R.F. Bai, M. Shi, Analysis of 27 Y-chromosomal STR haplotypes in a Han population of Henan province, Central China, *Int. J. Legal Med.* 130 (2016) 1191-1194.
 74. Y. Wang, Y.J. Zhang, C.C. Zhang, R. Li, Y. Yang, X.L. Ou, D.Y. Tong, H.Y. Sun, Genetic polymorphisms and mutation rates of 27 Y-chromosomal STRs in a Han population from Guangdong Province, Southern China, *Forensic Sci. Int. Genet.* 21 (2016) 5-9.
 75. J. Zhang, R. Tao, J. Zhong, D. Sun, L. Qiao, S. Shan, Z. Yang, J. Zhang, S. Zhang, C. Li, Genetic polymorphisms of 27 Y-STR loci in the Dezhou Han population from Shandong province, Eastern China, *Forensic Sci. Int. Genet.* 39 (2019) e26-e28.
 76. Y.M. Khubrani, J.H. Wetton, M.A. Jobling, Extensive geographical and social structure in the paternal lineages of Saudi Arabia revealed by analysis of 27 Y-STRs, *Forensic Sci. Int. Genet.* 33 (2018) 98-105.
 77. M. Zhabagin, A. Sarkytbayeva, I. Tazhigulova, D. Yerezhepov, S. Li, R. Akilzhanov, A. Yeralinov, Z. Sabitov, A. Akilzhanova, Development of the Kazakhstan Y-chromosome haplotype reference database: analysis of 27 Y-STR in Kazakh population, *Int. J. Legal Med.* 133 (2019) 1029-1032.
 78. C. Rapone, E. D'Atanasio, A. Agostino, M. Mariano, M.T. Papaluca, F. Cruciani, A. Berti, Forensic genetic value of a 27 Y-STR loci multiplex (Yfiler® Plus kit) in an Italian population sample, *Forensic Sci. Int. Genet.* 21 (2016) e1-5.

79. H. Skaletsky, T. Kuroda-Kawaguchi, P.J. Minx, H.S. Cordum, L. Hillier, L.G. Brown, S. Repping, T. Pyntikova, J. Ali, T. Bieri, A. Chinwalla, A. Delehaunty, K. Delehaunty, H. Du, G. Fewell, L. Fulton, R. Fulton, T. Graves, S.F. Hou, P. Latrielle, S. Leonard, E. Mardis, R. Maupin, J. McPherson, T. Miner, W. Nash, C. Nguyen, P. Ozersky, K. Pepin, S. Rock, T. Rohlfing, K. Scott, B. Schultz, C. Strong, A. Tin-Wollam, S.P. Yang, R.H. Waterston, R.K. Wilson, S. Rozen, D.C. Page, The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes, *Nature* 423 (2003) 825-837.
80. P. Balaesque, T.E. King, E.J. Parkin, E. Heyer, D. Carvalho-Silva, T. Kraaijenbrink, P. de Knijff, C. Tyler-Smith, M.A. Jobling, Gene conversion violates the stepwise mutation model for microsatellites in y-chromosomal palindromic repeats, *Hum. Mutat.* 35 (2014) 609-617.
81. M. Kayser, R. Kittler, A. Erler, M. Hedman, A.C. Lee, A. Mohyuddin, S.Q. Mehdi, Z. Rosser, M. Stoneking, M.A. Jobling, A. Sajantila, C. Tyler-Smith, A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites, *Am. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 1183-1197.
82. S. Rozen, H. Skaletsky, J.D. Marszalek, P.J. Minx, H.S. Cordum, R.H. Waterston, R.K. Wilson, D.C. Page, Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes, *Nature* 423 (2003) 873-876.
83. P. Hallast, P. Balaesque, G.R. Bowden, S. Ballereau, M.A. Jobling, Recombination Dynamics of a Human Y-Chromosomal Palindrome: Rapid GC-Biased Gene Conversion, Multi-kilobase Conversion Tracts, and Rare Inversions, *PLoS Genet.* 9 (2013) e1003666.
84. L. Skov, C. Danish Pan Genome, M.H. Schierup, Analysis of 62 hybrid assembled human Y chromosomes exposes rapid structural changes and high rates of gene conversion, *PLoS Genet.* 13 (2017) e1006834.
85. B.A. Malyarchuk, M. Derenko, G. Denisova, M. Wozniak, U. Rogalla, I. Dambueva, T. Grzybowski, Y chromosome haplotype diversity in Mongolic-speaking populations and gene conversion at the duplicated STR DYS385a,b in haplogroup C3-M407, *J. Hum. Genet.* 61 (2016) 491-496.
86. S. Repping, H. Skaletsky, L. Brown, S.K. van Daalen, C.M. Korver, T. Pyntikova, T. Kuroda-Kawaguchi, J.W. de Vries, R.D. Oates, S. Silber, F. van der Veen, D.C. Page, S. Rozen, Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection, *Nat. Genet.* 35 (2003) 247-251.
87. P. Balaesque, G.R. Bowden, E.J. Parkin, G.A. Omran, E. Heyer, L. Quintana-Murci, L. Roewer, M. Stoneking, I. Nasidze, D.R. Carvalho-Silva, C. Tyler-Smith, P. de Knijff, M.A. Jobling, Dynamic nature of the proximal AZFc region of the human Y chromosome: multiple independent deletion and duplication events revealed by microsatellite analysis, *Hum. Mutat.* 29 (2008) 1171-1180.
88. S. Repping, S.K. van Daalen, L.G. Brown, C.M. Korver, J. Lange, J.D. Marszalek, T. Pyntikova, F. van der Veen, H. Skaletsky, D.C. Page, S. Rozen, High mutation rates have

- driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes, *Nat. Genet.* 38 (2006) 463-467.
89. P.S. Walsh, N.J. Fildes, R. Reynolds, Sequence analysis and characterization of stutter products at the tetranucleotide repeat locus vWA, *Nucleic Acids Res.* 24 (1996) 2807-2812.
 90. 綿引晴彦, 藤井宏治, 深川貴志, 三田裕介, 北山哲史, 水野なつ子, Yfiler Plus を用いた Y 染色体 STR 型検査におけるアレルとスタター比率の関係, *日本法科学技術学会誌* 25 (2020) 23-33.
 91. 1000 Genomes Browser [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>] accessed Jul 31 2019.
 92. R Development Core Team, R: The R Project for Statistical Computing, <https://www.r-project.org>, 2018.
 93. CRAN - Package exactRankTests (Version: 0.8-30), <https://cran.r-project.org/web/packages/exactRankTests/index.html>, 2019.
 94. J.M. Chen, D.N. Cooper, N. Chuzhanova, C. Ferec, G.P. Patrinos, Gene conversion: mechanisms, evolution and human disease, *Nat. Rev. Genet.* 8 (2007) 762-775.
 95. Y.W. Lin, D.A. Thi, P.L. Kuo, C.C. Hsu, B.D. Huang, Y.H. Yu, P.H. Vogt, W. Krause, A. Ferlin, C. Foresta, T. Bienvenu, W. Schempp, P.H. Yen, Polymorphisms associated with the DAZ genes on the human Y chromosome, *Genomics* 86 (2005) 431-438.
 96. S. Fernandes, S. Paracchini, L.H. Meyer, G. Floridia, C. Tyler-Smith, P.H. Vogt, A large AZFc deletion removes DAZ3/DAZ4 and nearby genes from men in Y haplogroup N, *Am. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 180-187.
 97. A. Ralf, M. van Oven, D. Montiel Gonzalez, P. de Knijff, K. van der Beek, S. Wootton, R. Lagace, M. Kayser, Forensic Y-SNP analysis beyond SNaPshot: High-resolution Y-chromosomal haplogrouping from low quality and quantity DNA using Ion AmpliSeq and targeted massively parallel sequencing, *Forensic Sci. Int. Genet.* 41 (2019) 93-106.
 98. H. Watahiki, K. Fujii, T. Fukagawa, Y. Mita, T. Kitayama, N. Mizuno, Differences in DYS387S1 copy number distribution among haplogroups caused by haplogroup-specific ancestral Y-chromosome mutations, *Forensic Sci. Int. Genet.* 48 (2020) 102315.
 99. TaqMan MGB プ ロ ー ブ 合 成 | Thermo Fisher Scientific - JP [<https://www.thermofisher.com/jp/ja/home/life-science/oligonucleotides-primers-probes-genes/applied-biosystems-custom-primers-probes/taqman-mgb-probe.html>] accessed Jan 6 2020.
 100. M. Tomaszewicz, S. Rangavittal, M. Cechova, R. Campos Sanchez, H.W. Fescemyer, R. Harris, D. Ye, P.C. O'Brien, R. Chikhi, O.A. Ryder, M.A. Ferguson-Smith, P. Medvedev, K.D. Makova, A time- and cost-effective strategy to sequence mammalian Y Chromosomes: an application to the de novo assembly of gorilla Y, *Genome Res.* 26 (2016) 530-540.
 101. M.A. Jobling, Copy number variation on the human Y chromosome, *Cytogenet. Genome*

- Res.* 123 (2008) 253-262.
102. T. Kuroda-Kawaguchi, H. Skaletsky, L.G. Brown, P.J. Minx, H.S. Cordum, R.H. Waterston, R.K. Wilson, S. Silber, R. Oates, S. Rozen, D.C. Page, The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men, *Nat. Genet.* 29 (2001) 279-286.
 103. L. Gusmao, J.M. Butler, A. Carracedo, P. Gill, M. Kayser, W.R. Mayr, N. Morling, M. Prinz, L. Roewer, C. Tyler-Smith, P.M. Schneider, DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics (ISFG): an update of the recommendations on the use of Y-STRs in forensic analysis, *Int. J. Legal Med.* 120 (2006) 191-200.
 104. C.H. Brenner, Understanding Y haplotype matching probability, *Forensic Sci. Int. Genet.* 8 (2014) 233-243.
 105. Scientific Working Group on DNA Analysis Methods, Interpretation Guidelines for Y-Chromosome STR Testing [http://media.wix.com/ugd/4344b0_da25419ba2dd4363bc4e5e8fe7025882.pdf] accessed Jan 9 2020.
 106. C.H. Brenner, Fundamental problem of forensic mathematics—The evidential value of a rare haplotype, *Forensic Sci. Int. Genet.* 4 (2010) 281-291.
 107. M.M. Andersen, P.S. Eriksen, N. Morling, The discrete Laplace exponential family and estimation of Y-STR haplotype frequencies, *J. Theor. Biol.* 329 (2013) 39-51.
 108. P.H. Vogt, Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update, *Mol. Hum. Reprod.* 4 (1998) 739-744.
 109. M. Simoni, E. Bakker, C. Krausz, EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004, *Int. J. Androl.* 27 (2004) 240-249.
 110. C. Krausz, L. Hoefsloot, M. Simoni, F. Tuttelmann, EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013, *Andrology* 2 (2014) 5-19.
 111. Y. Sato, T. Iwamoto, T. Shinka, S. Nozawa, M. Yoshiike, E. Koh, J. Kanaya, M. Namiki, K. Matsumiya, A. Tsujimura, K. Komatsu, N. Itoh, J. Eguchi, A. Yamauchi, Y. Nakahori, Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with lower semen quality in young men from the general Japanese population but not in fertile Japanese Men, *Biol. Reprod.* 90 (2014) 116.
 112. K. Saito, M. Miyado, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, M. Katsumi, H. Saito, T. Kubota, H. Okada, T. Ogata, M. Fukami, Copy-number variations in Y-chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification, *J. Hum. Genet.* 60 (2015) 127-131.
 113. M. Nagasaki, J. Yasuda, F. Katsuoka, N. Nariai, K. Kojima, Y. Kawai, Y. Yamaguchi-Kabata, J. Yokozawa, I. Danjoh, S. Saito, Y. Sato, T. Mimori, K. Tsuda, R. Saito, X. Pan, S. Nishikawa, S. Ito, Y. Kuroki, O. Tanabe, N. Fuse, S. Kuriyama, H. Kiyomoto, A. Hozawa,

- N. Minegishi, J. Douglas Engel, K. Kinoshita, S. Kure, N. Yaegashi, M. Yamamoto, Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals, *Nat. Commun.* 6 (2015) 8018.
114. Y. Okada, Y. Momozawa, S. Sakaue, M. Kanai, K. Ishigaki, M. Akiyama, T. Kishikawa, Y. Arai, T. Sasaki, K. Kosaki, M. Suematsu, K. Matsuda, K. Yamamoto, M. Kubo, N. Hirose, Y. Kamatani, Deep whole-genome sequencing reveals recent selection signatures linked to evolution and disease risk of Japanese, *Nat. Commun.* 9 (2018) 1631.
 115. S. Tadaka, F. Katsuoka, M. Ueki, K. Kojima, S. Makino, S. Saito, A. Otsuki, C. Gocho, M. Sakurai-Yageta, I. Danjoh, I.N. Motoike, Y. Yamaguchi-Kabata, M. Shirota, S. Koshiba, M. Nagasaki, N. Minegishi, A. Hozawa, S. Kuriyama, A. Shimizu, J. Yasuda, N. Fuse, G. Tamiya, M. Yamamoto, K. Kinoshita, 3.5KJPNv2: an allele frequency panel of 3552 Japanese individuals including the X chromosome, *Hum. Genome Var.* 6 (2019) 28.
 116. Y. Watanabe, I. Naka, S.S. Khor, H. Sawai, Y. Hitomi, K. Tokunaga, J. Ohashi, Analysis of whole Y-chromosome sequences reveals the Japanese population history in the Jomon period, *Sci. Rep.* 9 (2019) 8556.

謝辞

渡邊雄一郎先生

先生はご多忙にもかかわらず指導教員をお引き受けくださいました。私は手間のかかる学生だったと思いますが、いつも優しく指導してくださった先生に感謝申し上げます。このような機会をくださいまして、誠にありがとうございました。

渡邊研究室の皆さん

たびたび私に連絡をくださるなど、研究室の一員として温かく接してくださった皆さんに感謝申し上げます。皆さんのおかげで大学院生活はより良いものとなりました。

石浦章一先生

先生には私が学部生の頃からご指導いただきました。自由に研究や勉学に取り組める環境を与えてくださったからこそ、今の自分があると思っています。ご退職後も何かと気にかけてくださいまして、誠にありがとうございました。

石浦研究室の皆さん

同じ空間で過ごすことが多かった皆さんとは、研究のことに限らず色々な話をしました。皆さんのおかげで楽しく学生生活を送ることができました。誠にありがとうございました。

教務事務の皆さん

学部の後期課程から長い間お世話になりました。様々な面でサポートをしてくださった皆さんに感謝申し上げます。

科学警察研究所の皆さん

本研究は皆さんのご協力が無ければ遂行することはできませんでした。研究のための環境を与えてくださいまして誠にありがとうございました。

家族

この論文が恩返しの役割を少しでも果たせることを願っています。