

2006年5月15日

独立行政法人 理化学研究所

家族性変形性股関節症の原因遺伝子が存在する領域を発見

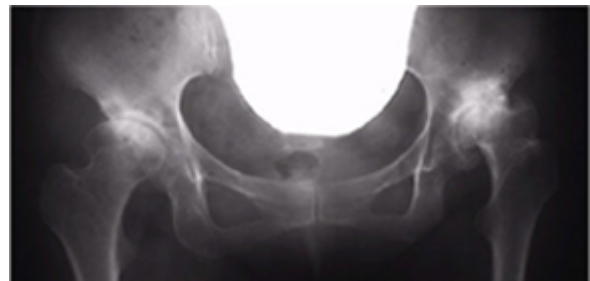
- 変形性関節症の発症の原因の解明につながる新たな一歩 -

日本人の700万人から1,000万人が苦しんでいる重大な疾患の一つに変形性関節症があります。この疾患は骨・関節の病気の中で最も発症頻度が高く、膝、股、手、脊椎など全身のさまざまな関節を侵して、関節の痛みや腫れ（俗に言うに水が溜まるという状態）、歩行障害など厄介な症状を引き起こします。中・高年の日常生活を脅かす最大の病気と言われています。また、年齢と共に病気に罹る割合が増加するので、高齢化社会の大きな問題となっています。

遺伝子多型研究センター変形性関節症関連遺伝子研究チームは、この病気が4世代にわたって発症している日本人大家系を見出し、病因となる遺伝子が第13番染色体の長腕に存在することを発見しました。更に、この遺伝子の存在部位を十数個の遺伝子を含む非常に狭い領域にまで絞り込みました。この領域内の遺伝子を解析することで、原因遺伝子の同定、ひいては変形性関節症の成因や病態の解明、画期的医療につながることを期待されます。



(写真A) 股関節症発症前
(大腿骨は丸く、骨と骨との間の隙間が保たれている)



(写真B) 末期の変形性股関節症
(軟骨がなくなり、骨と骨との間の隙間がなくなっている。
大腿骨は変形してしまっている。)

2006年5月15日
独立行政法人 理化学研究所

家族性変形性股関節症の原因遺伝子が存在する領域を発見

- 変形性関節症の発症の原因の解明につながる新たな一歩 -

◇ポイント◇

- ・ 大家系のゲノム解析でゲノム上の原因遺伝子の存在部位を発見
- ・ 臼蓋(きゅうがい)形成不全を伴う関節症の原因遺伝子は第13番染色体長腕に存在
- ・ ゲノム創薬、オーダーメイド医療へのさらなる一歩

独立行政法人理化学研究所(野依良治理事長)は、変形性股関節症の原因遺伝子のひとつが、第13番染色体に存在することをつきとめました。理研遺伝子多型研究センター(中村裕輔センター長)・変形性関節症関連遺伝子研究チーム 池川志郎チームリーダー、馬淵(まぶち)昭彦研究員らの研究チームによる成果です。

変形性関節症は、関節の軟骨に変性を生じ、痛みや歩行障害を起こす疾患です。骨・関節の疾患の中で最も頻度の高い疾患で、日本だけでも700万人から1,000万人の患者がこの疾患に苦しんでいます。股関節は変形性関節症が起こりやすい関節の一つで、股関節の骨盤側の部分(臼蓋(きゅうがい))の形に異常が見られる「臼蓋形成不全」が、変形性関節症の発症に強く関係しています。変形性関節症及びその前駆病変の臼蓋形成不全には、遺伝的素因があるとされてきましたが、その詳細はこれまでほとんど不明でした。

今回、パラメトリック連鎖解析^{*1}という手法を、臼蓋形成不全を伴う変形性股関節症の日本人大家系に用いることで、この家系の変形性股関節症の原因遺伝子が第13番染色体の長腕に存在することを発見しました。更に、ハプロタイプ解析^{*2}という手法により、この遺伝子の存在部位は、十数個の遺伝子が含まれる非常に狭い領域であるという絞り込みも完了しています。今後この領域の遺伝子を解析することで、原因遺伝子の同定、ひいては変形性関節症の成因や病態の解明、画期的医療につながることを期待されます。本研究成果は、米国人類遺伝学会の機関誌『American Journal of Human Genetics』7月号に発表されます。

1. 背景

変形性関節症(OA: osteoarthritis)は、関節の軟骨が変性、消失し、関節の痛みや機能の障害を引き起こす疾患です。骨・関節の疾患の中で、最も頻度の高い疾患のひとつで、日本だけでも約700-1,000万人の患者がいると推定されています。同じように関節の炎症を起こす「関節リウマチ」の約10倍もの患者がいます。

OAは、膝、股、手、脊椎など全身の様々な関節を犯し、痛み、腫れ(関節水腫。俗に言う、『関節に水が溜まる』という状態)、可動域(関節の動きの範囲)の低下、歩行機能の障害などの様々なやっかいな症状を引き起こします。中・高年者の日常生活動作(ADL: Activities of Daily Living)、生活の質(QOL: Quality of Life)の障害を引き起こす最大の原因のひとつです。OAの有病率は年齢と共に増加し、70

歳以上では、軽いものを含めると30%近くがOAに罹（かか）っているという統計もあります。よって、OAは高齢化社会の大きな課題のひとつであると言えます。しかし、OAの発症の根本的な原因や病態は知られておらず、有効な治療法がないのが現状です。

疫学調査などにより、OAは遺伝的因子と環境因子の相互作用により発症する多因子遺伝病、生活習慣病であることが明らかになっています。研究チームでは、このOAの遺伝的因子、すなわちOAの原因遺伝子を解明しようと研究を続けてきました。既に、アスポリンやカルモデュリン1を世界に先駆けて発見し、報告しています（2005年1月プレス発表。:変形性関節症の原因遺伝子を世界で初めて発見）。しかし、多因子遺伝病であるOAには、この2つ以外にも多くの遺伝子が関与しており、それらの遺伝子を見つけ出すことが大きな課題となっていました。

2. 研究手法と成果

【4世代にわたるOAの大家系を発見】

研究チームは、臨床機関と協力し、臼蓋形成不全を伴ったOAが4世代にわたって発症している大家系を見出しました。病状・病歴の詳細な検討、レントゲン学的な解析により、この家系では、メンデル式の常染色体優性遺伝^{*3}の遺伝形式で臼蓋形成不全が起こっていることがわかりました（図1）。臼蓋形成不全を持つ家系のメンバーは、思春期に早くも股関節の痛みや違和感を経験していました。その後、40歳前後にOAを発症し、50歳代で末期のOAとなり、人工股関節手術を受けることになりました（図2）。この家系には股関節以外にはOAはみられませんでした。また、臼蓋形成不全、股関節OA以外には全く異常はなく、身長も一般人と変わりありません。

【パラメトリック連鎖解析】

パラメトリック連鎖解析という手法により、この家系でOAを起こしている原因遺伝子を調べました。これは、遺伝子多型をゲノム上の位置のマーカーに用いて、家系内で病気とこのマーカーの世代間での伝達を調べることで、原因遺伝子のゲノム上の位置を突き止める方法です。病気の原因遺伝子は、病気と一緒に親から子に伝わっていき、病気の人には原因遺伝子を持っていて、病気でない人は持っていないはずで、よって、ゲノム上をくまなく調べて、病気の人であって、病気でない人ではないマーカーを捜すことで、原因遺伝子の存在部位を突き止めることができます。マイクロサテライトという2塩基の繰り返しからなる遺伝子多型をマーカーにして、ゲノムをスクリーニングしました。ゲノム全体をカバーする約400個のマーカーを用いて、家系内の患者8人、非患者9人、計17人のゲノムを解析した結果、第13番染色体に原因遺伝子が存在していることを突き止めました。

【遺伝子領域の決定】

次に、多点連鎖解析^{*4}という遺伝統計学的方法で、高密度のマーカーを用いて第13番染色体を更に詳細に調べた結果、13番染色体の長腕のあるマーカー（*D13S156*）周辺に、遺伝子が存在することがわかりました。そこで、そのマーカー周辺のハプロタイプの解析を行ったところ、患者は共通のあるハプロタイプを持っており、遺

伝子はこの13番染色体の長腕の非常に狭い領域(13q22)にあることが分かりました(図3)。この領域内の遺伝子をデータベースで解析すると、十数個の遺伝子が含まれていることがわかりました。

3. 今後の展開

今回決定した領域の中には、関節の形成や骨の発生に関係するとされているものがいくつか存在します。今後これらの遺伝子の変異を解析することで、原因遺伝子が同定できると考えられます。遺伝子の同定はOAの成因や病態の解明、発症・予後の予測、ゲノム創薬など画期的医療の開発につながることを期待されます。今回の発見は、特にOAのオーダーメイド医療に向けての新たな一歩と言えます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所 横浜研究所
遺伝子多型研究センター
変形性関節症関連遺伝子研究チーム

チームリーダー 池川 志郎

Tel : 03-5449-5393 / Fax : 03-5449-5393

独立行政法人理化学研究所 横浜研究所
研究推進部 企画課

溝部 鈴

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 パラメトリック連鎖解析

連鎖解析の手法のひとつ。遺伝形式、浸透率などの遺伝に関するパラメーターを仮定した上で、家系内での病気の伝達の仕方とゲノム上の位置のマーカの伝達の仕方を調べることで、原因遺伝子のゲノム上の位置を突き止める方法。ゲノム上の位置のマーカには通常、遺伝子多型が用いられる。例えば、常染色体優性遺伝の遺伝形式では、病気の原因遺伝子が親から伝われば病気になり、伝わらなければ病気にならない。病気の人には原因遺伝子を持っていて、病気でない人は持っていないはずである。よって、ゲノムの上をくまなく調べて、病気の人にとって、病気でない人にはないマーカ(病気と連鎖するマーカ)を捜すことで、原因遺伝子の存在部位を突き止めることができる。そのようなマーカの近傍に原因遺伝子が存在する。図3で、赤線に囲まれた部位のマーカは、病気と完全に連鎖している。

※2 ハプロタイプ解析

分子遺伝学的手法のひとつ。ハプロタイプとはひとつの同じ染色体上のある部分（例えば、第13番染色体の長腕）のマーカの組み合わせのセット（図3で、縦に並んでいる一組のマーカの番号のセットがハプロタイプ）。ゲノムは染色体を構成して子孫に伝達されるので、基本的に同じ染色体上に存在するマーカはひと固まりとなって遺伝することになる。これを利用した疾患遺伝子の解析法。

※3 常染色体優性遺伝

メンデル式の遺伝形式のひとつ。常染色体（第1番染色体から第22番染色体まで、22種類ある）に存在するあるひとつの遺伝子の異常によって起きる疾患の遺伝の形式。父母、それぞれから由来する1対（2コピー）の遺伝子のうち、どちらか一方の異常でも疾患が発症する。

※4 多点連鎖解析

遺伝統計学的手法のひとつ。近接する複数のマーカから得られた連鎖に関する情報を元にして、疾患遺伝子のゲノム上の位置を確率論的に決定する。

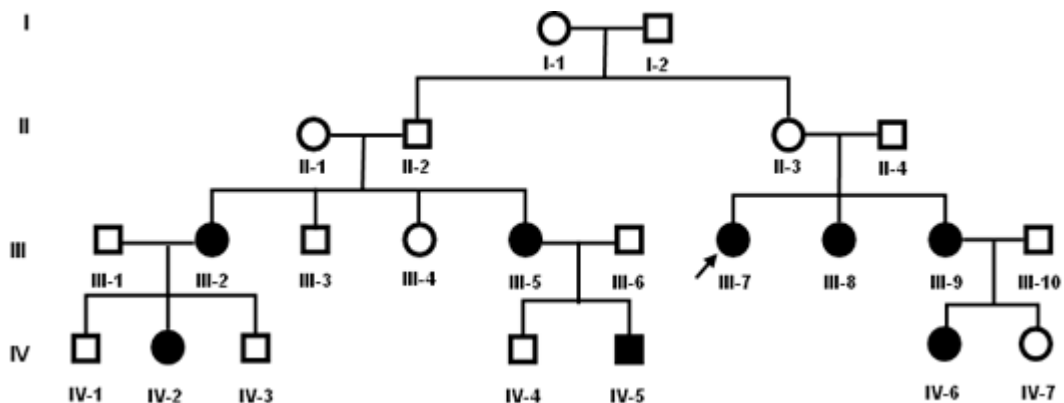


図1 臼蓋形成不全を伴った家族性変形性股関節症の日本人大家系

黒:患者、白:非患者、四角:男、丸:女。

矢印は最初に同定された患者で研究の出発点となった発端者を示す。

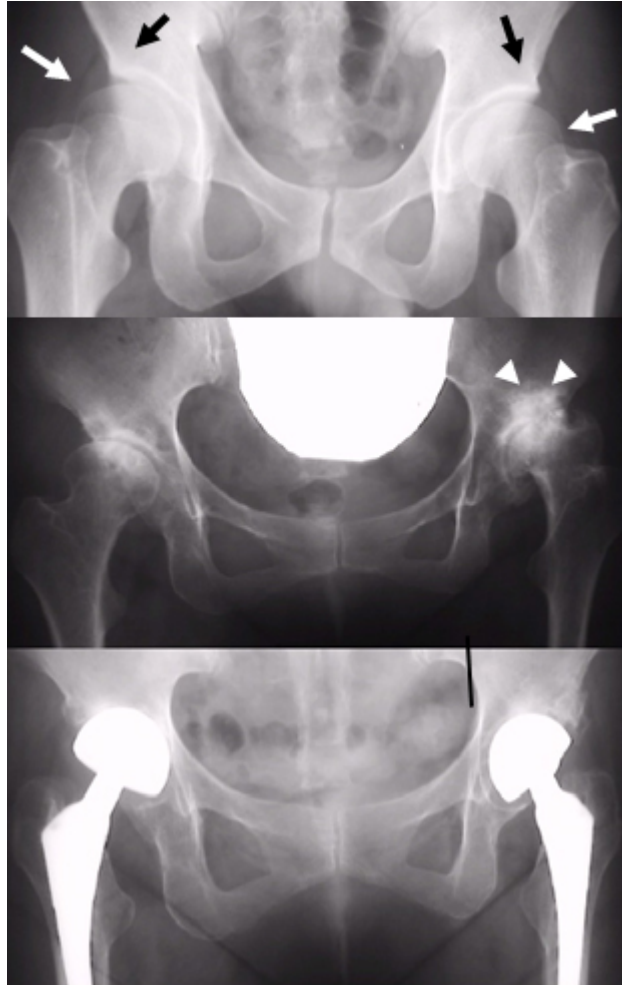


図2 臼蓋形成不全を伴った家族性変形性股関節症の大家系のレントゲン像（股関節正面像）

上段:変形性股関節症発症前。臼蓋形成不全、すなわち、大腿骨頭（白矢印）を臼蓋（黒矢印）が十分に被っていない状態がみられる。38歳、男。

中段:末期の変形性股関節症。軟骨がなくなり、関節間の隙間が亡くなってしまっている。大腿骨頭の変形、過剰な骨の形成（白矢頭）もみられる。55歳、女。

下段:両側人工関節置換術後。56歳、女。

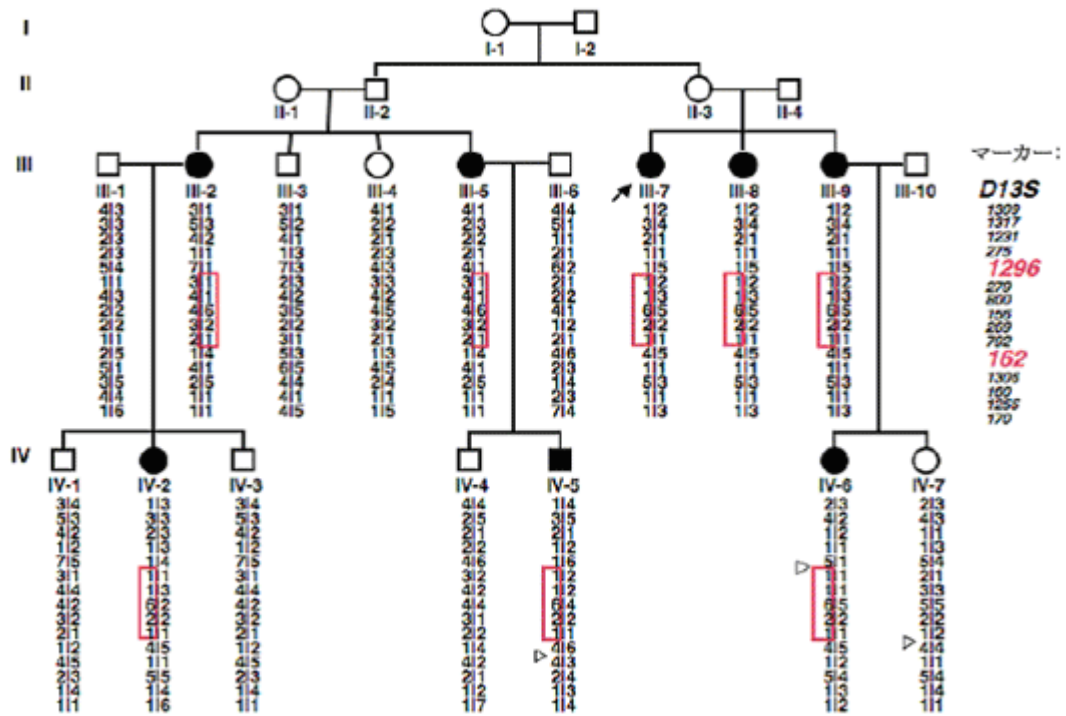


図 3:第 13 番染色体長腕周辺のマーカー (D13S) のハプロタイプ解析

赤線で囲ったマーカーで構成されるハプロタイプが、患者にあって、非患者にはない。すなわち、このマーカー群を含む領域 (マーカーD13S1296 と D13S162 の間の、6.0 Mb) に原因遺伝子が存在する。