

2007年3月26日

独立行政法人 理化学研究所

## 変形性関節症の新たな原因遺伝子「GDF5」を発見

- 高齢化社会の大きな課題である疾患の予防、治療に向けて新たな一歩 -

変形性関節症は、骨・関節の病気の中で、最も発症頻度が高く、日本だけでも約1,000万人の患者がいると推定されています。膝、股、手、脊椎など全身の様々な関節が冒されます。罹病すると関節の軟骨が変性、消失して、痛みや関節の腫れ（よく言う”水が溜まる”という状態）、関節の動きの範囲の低下や歩行機能の障害などといった様々な症状を引き起こします。

この病気は中年以降年齢と共に増加していき、70歳以上になると30%以上の人が病気にかかっているという統計もあり、しかも発病の根本的な原因や病態がいまだ知られておらず、高齢化社会の大きな課題のひとつとなっています。

これまでの研究から、遺伝的因子と環境因子の相互作用で発病する多因子遺伝病であり、生活習慣病であることが明らかとなってきています。このため、原因遺伝子の発見が待ち望まれていました。

理研遺伝子多型研究センターの変形性関節症関連遺伝子研究チームでは、中国・南京大学などと協力し、膝や股などの部位に関わらず発病を知らせるとともに、病気のなり易さを事前に予測することができる新たな原因遺伝子を発見しました。研究チームは、変形性関節症の感受性遺伝子を世界ではじめて発見した実績があります。

今回新たに発見した原因遺伝子は、人種を超えた共通遺伝子で、さまざまに活用することが可能であり、疾患の予防・治療に新たな道を拓くことになりました。



(写真)膝の変形性関節症の患者。膝の腫れ、痛みと脚変形を伴う。痛み、機能障害の為に、この患者さんは杖をつかないといけなくなっている。

2007年3月26日  
独立行政法人 理化学研究所

## 変形性関節症の新たな原因遺伝子「GDF5」を発見

- 高齢化社会の大きな課題である疾患の予防、治療に向けて新たな一歩 -

### ◇ポイント◇

- ・ 軟骨の特異的な成長因子「GDF5」遺伝子内の多型が変形性関節症と強く相関
- ・ 日本人および中国人に共通する疾患遺伝子であることを確認
- ・ 変形性関節症を発症しやすい遺伝子多型では、変形性関節症のリスクが1.8倍に

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、中国・南京大学他との国際共同研究<sup>\*1</sup>により、変形性関節症（OA: Osteoarthritis）の新たな原因遺伝子GDF5（Growth Differentiation Factor 5）を発見しました。理研遺伝子多型研究センター（中村祐輔センター長）変形性関節症関連遺伝子研究チームの池川志郎チームリーダー、宮本恵成研究員らの研究チームによる成果です。

OAは関節軟骨の変性や消失を特徴とする疾患です。最も発症頻度の高い骨や関節の疾患で、最近の研究では日本だけでも約1,000万人の患者がいるとされていますが、その原因は不明でした。今回、遺伝子多型を用いた相関解析という手法を用い、これまで謎であったOAの発症しやすさ（疾患感受性）を決定する遺伝子のひとつが、GDF5遺伝子であることを同定しました。

GDF5は軟骨に特異的な成長因子で、関節の形成や軟骨細胞の分化に関わっていることが知られていました。そこで、OAとGDF5との関連を調べました。GDF5遺伝子領域の内の遺伝子多型について、日本人の股関節OA患者でケース・コントロール相関解析<sup>\*2</sup>を行ったところ、遺伝子の発現を調節する領域にある多型に非常に強い相関が見つかりました。OA患者の約80%がこの多型の感受性アレル<sup>\*3</sup>を持ち、感受性アレルを持つ人は、持たない人に比べ、約1.8倍も股関節OAを発症しやすいともわかりました。次に膝関節OAで同様の解析を日本と中国で独立に行ったところ、股関節OAで相関を認めた多型において、日本人および中国人の両方で同様に相関のあることを確認しました。すなわち、GDF5が関節の部位に関わらずOA全般に影響があり、人種を超えて世界中の多くの人々がOAを発症しやすい体質を規定する因子である可能性が明らかになりました。さらにOA感受性アレルでは、GDF5の転写活性が低下していることを証明しました。GDF5は関節がOAにならないように保護しており、その転写活性の量が低下するとOAを発症しやすくなると考えられます。

今回の発見をもとにGDF5とOAの関係をさらに詳しく調べることで、これまでにない新しいタイプのOA治療薬の開発が可能になります。またGDF5の遺伝子多型の情報とこれまで知られている感受性遺伝子の情報を組み合わせることにより、OAをどの程度発症しやすいかを事前に予測することが可能になります。今回の発見は、OAのオーダーメイド医療に向けての新たな一歩となります。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Nature Genetics*』（4月号）に掲載されるのに先立ち、オンライン版（3月25日付け：日本時間3月26日）に掲載されます。

## 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 (図 1)。骨や関節の疾患の中で、最も発症頻度の高い疾患のひとつで、日本だけでも約 1,000 万人の患者がいると推定されています。OA は、膝、股、手、脊椎など全身の様々な関節を冒し、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**) に障害を引き起こす最大の原因のひとつです。OA の有病率は中年以降年齢とともに増加し、70 歳以上では、30%以上の方が OA に罹 (かか) っているという統計もあります。このため、OA は高齢化社会の大きな課題のひとつとなっています。既に、高齢者が要介護支援となる原因の中で、疾患の第 1 位は関節症となっており (厚生労働省『平成 16 年国民生活基礎調査』)、介護予防、要重度化防止の点から緊急の課題です。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。

疫学調査などから、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 の感受性遺伝子を特定し、その働きを解明しようと研究を続けてきました。感受性遺伝子としては、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 (平成 17 年 1 月 10 日プレス発表: 変形性関節症の原因遺伝子を世界で初めて発見)。しかし、これらの遺伝子の疾患感受性アレルの頻度はあまり高くないので、集団全体への影響力はさほど小さくなく、これら 2 つだけでは OA のリスクを十分に説明できませんでした。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、こ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

研究チームは、OA 感受性遺伝子の候補として、GDF5 (**Growth Differentiation Factor 5**) に着目しました。GDF5 は軟骨特異的な成長因子で、関節の形成や軟骨細胞の分化に関わっていることがこれまでに知られていましたが、OA との関わりは調べられていませんでした。そこで、OA の中でも特に有病率が高い股関節 OA と膝関節 OA について、GDF5 との関連を調べました。

まず GDF5 遺伝子領域の内の遺伝子多型について、日本人の股関節 OA 患者 (ケース) と OA でない被験者 (コントロール) との間でケース・コントロール相関解析を行いました。その結果、GDF5 遺伝子の発現を調節する領域にある遺伝子多型が、股関節 OA と非常に強い相関を持つことが明らかとなりました (表 1)。OA 患者の約 80% がこの多型の感受性アレルを持ち、感受性アレルを持つ人は、持たない人に比べて約 1.8 倍も股関節の OA を発症しやすいことがわかりました。

次に膝関節 OA に対して同様のケース・コントロール相関解析を、日本と中国で別々に行いました。股関節 OA で強い相関が認められた多型では、日本人および中国人の両方で膝関節 OA でも相関のあることが証明されました (表 2)。

最も高い相関を示した多型は、GDF5 遺伝子の発現を調節している領域にあるた

め、この多型が GDF5 の発現量に影響を与えていると予想されました。これをヒトの軟骨細胞内で実験的に確認したところ、OA の患者に多い感受性アレルでは、GDF5 の転写活性が低下していることが証明されました (図 2)。GDF5 は、その機能によって関節が OA を発症しないように保護しており、その量が低下すると OA を発症しやすくなると考えられます。

### 3. 今後の展開

今回の結果から、GDF5 は 関節の部位に関わらず OA 全般に影響があり、人種を超えて OA になりやすい体質を規定する因子である可能性が示唆されました。今後、さらに国際協力研究を展開し、GDF5 の相関を検討することで、世界中の多くの OA の患者にとって、GDF5 がどのような意義を持つのかが明らかにされるでしょう。

今回の発見をもとに、GDF5 がどのように OA 発症のメカニズムに関与するのか、関節内の GDF5 の量がどのように調節されているのか、などをさらに調べることによって、これまでにない新しいタイプの OA 治療薬を開発することが可能になります。また、GDF5 の遺伝子多型の情報とこれまで知られている感受性遺伝子の情報を組み合わせることにより、OA をどの程度発症しやすいかを事前に予測することが可能になります。今回の発見は、高齢化社会の大きな課題である OA のオーダーメイド医療に向けての新たな一歩となります。

(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 (いけがわ しろう)

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

横浜研究所研究推進部 企画課

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 報道担当

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

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 国際共同研究

本研究は、南京大学・医学院附属鼓楼医院 (蔣青教授、史冬泉研究員)、及び住友

病院・整形外科（西塔進部長）、三重大学・整形外科（内田淳正教授）、京都府立医科大学・整形外科（久保俊一教授）、遺伝子多型研究センター・遺伝子多型タイプ研究・支援チーム他との共同研究によるもの。

## ※2 ケース・コントロール相関解析

遺伝子多型を用いて疾患感受性遺伝子を見つける方法のひとつ。ある疾患の患者（ケース）とその疾患にかかっていない被験者（コントロール）の間で多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。検定の結果得られた P 値（偶然にそのような事が起こる確率）が低いほど、相関が高いと判定できる。

## ※3 感受性アレル

SNP には通常 2 つのアレル（対立遺伝子）が存在する。正常人と比べてある疾患の患者が持っていることが多いアレルを感受性アレルという。このアレルを持っていると疾患を発症しやすくなる（疾患になるリスクが高くなる）と考えられる。

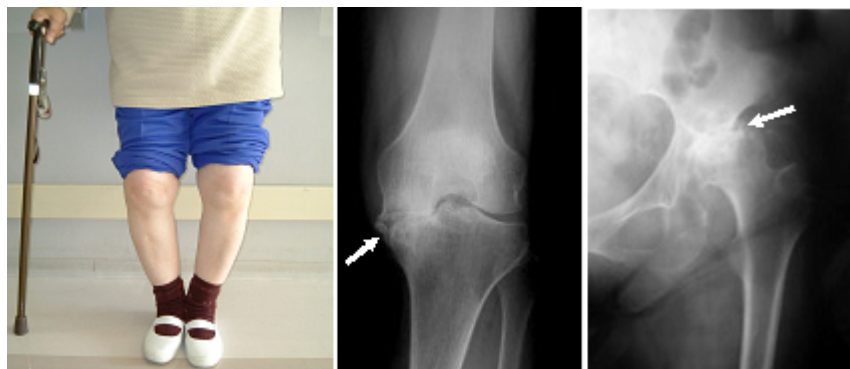


図 1 変形性関節症

- 左：膝の変形性関節症の患者。膝の腫れ、痛みと O 脚変形を伴う。患者は痛み、関節機能障害のため、杖を使うことになることが多い。
- 中央：膝の変形性関節症の患者の X 線写真。内側の関節軟骨がすり減り、関節のすき間が無くなっている（矢印）。また骨の変形・出っ張りも見られる。
- 右：股関節の変形性関節症の患者の X 線写真。関節軟骨が完全にすり減り、骨同士が直接接している（矢印）。

表1 GDF5遺伝子領域における股関節OAのケースコントロール相関解析

SNP名	塩基変化	アレル頻度		P値	
		ケース	コントロール	遺伝子型	アレル
rs224335	5'-flanking	0.08	0.13	$2.3 \times 10^{-7}$	$5.6 \times 10^{-8}$
rs143383	+104T/C	0.16	0.26	$3.8 \times 10^{-12}$	$1.8 \times 10^{-13}$
rs143384	+331T/C	0.17	0.26	$6.5 \times 10^{-12}$	$4.1 \times 10^{-13}$
rs224332	IVS1-91G/T	0.10	0.17	$2.7 \times 10^{-9}$	$3.3 \times 10^{-10}$
rs224331	c.826T/G	0.17	0.26	$7.3 \times 10^{-12}$	$3.1 \times 10^{-13}$
rs224330	c.1017G/A	0.10	0.17	$4.5 \times 10^{-9}$	$5.9 \times 10^{-10}$
12164tg	nt.2160C/A	0.10	0.17	$6.7 \times 10^{-9}$	$8.3 \times 10^{-10}$
2250ct	nt.2250T/C	0.10	0.17	$1.8 \times 10^{-9}$	$2.2 \times 10^{-10}$
rs224329	3'-flanking	0.17	0.26	$6.0 \times 10^{-12}$	$2.8 \times 10^{-13}$

表2 日本・中国における膝関節OAのケースコントロール相関解析

人種	アレル頻度 (+104 C)		P値
	ケース	コントロール	
日本人	0.212	0.259	0.0021
中国人	0.216	0.298	0.00028

+104C: 正常アレル

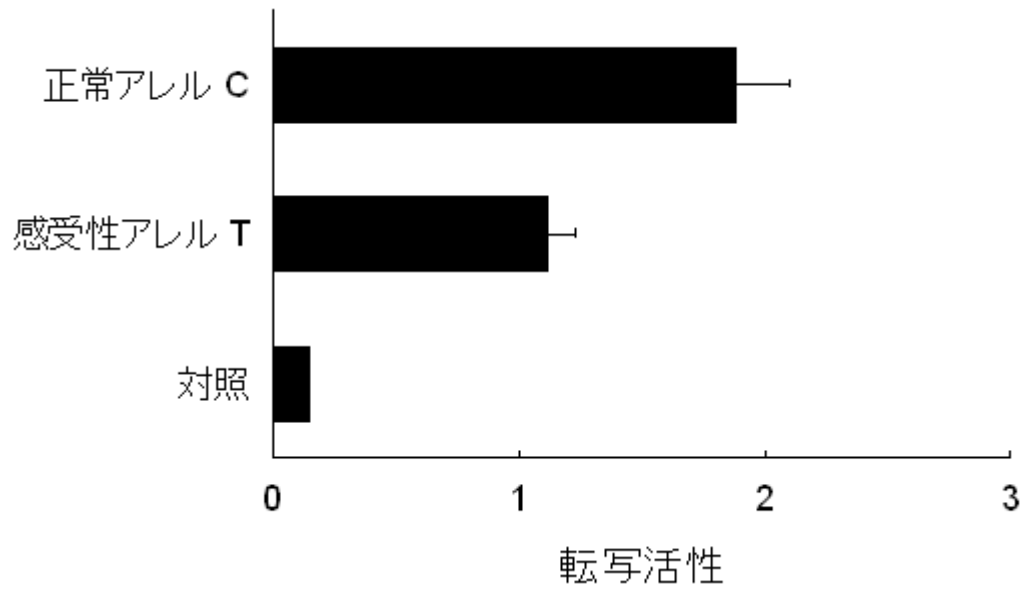


図2 GDF5 遺伝子の多型による転写活性の差

GDF5 遺伝子内の+104 T/C という SNP において、OA 患者に多い感受性アレル T では、正常人に多いアレル C よりも転写活性が低い。よって、T アレルを持っている人では、GDF5 遺伝子の発現量が低下しやすくなると考えられる。