

骨粗鬆症、椎間板ヘルニア、変形性関節症……。

骨や関節が壊れたり変形したりして起こる骨関節疾患の患者数はとても多く、

しかも高齢化社会の進行に伴って増加している。しかし、ほとんどの骨関節疾患は、根本的な治療法がない。

その状況を変えるべく、統合生命医科学研究センター（IMS）骨関節疾患研究チームでは、

骨関節疾患の発症に関わる遺伝子を突き止め、その機能を調べ、疾患のメカニズムを明らかにしようとしている。

これまでに、30以上の疾患で発症に関わる遺伝子を発見。治療薬の開発につながると期待される成果も次々と出ている。

池川志郎チームリーダー（TL）は、「患者さんに還元できる研究を常に意識している」と言う。

骨関節疾患の遺伝子研究の最前線を紹介する。

## 骨関節疾患の治療を変える

### ■ 骨関節疾患を全て治したい

「私は医者でした。それに欲張りなので、骨や関節をはじめとする運動器に関わる疾患を全て治したいのです。そのために、いろいろな骨関節疾患と遺伝子の関係を研究しています」と池川TL(図2)。「骨関節疾患には、一つの遺伝子の変異が原因で起きる“単一遺伝子病”と、複数の遺伝的な要因と生活習慣など環境的な要因が絡み合っている“多因子遺伝病”があります。疾患のカテゴリーが違う二つを対象にしていることが、私たちの研究チームの大きな特徴です。世界中を見ても両方を同時に研究しているグループは少なく、実際に両方で成果を上げているのは私たちだけだと思います

す」。多因子遺伝病は、一般の人にも高い頻度で見られることから、ありふれた疾患 (common disease) とも呼ばれる。

池川TLは大学を卒業後、整形外科の臨床医となった。「ベッドサイドで毎日、もどかしい思いを抱えていました」と当時を振り返る。勤めていたのは、骨関節疾患で苦しむ患者さんたちが最後のとりでとして訪れるような専門病院だった。「患者さんは痛みや障がい耐えながら、私たちに頼って日本中から来てくれます。しかし多くの場合、根本的な治療法はなく、対症療法のみで経過観察するしかない。治してほしいという患者さんの思いに応えられず、とてもつらかったです」

臨床医になって10年が過ぎたころ、

連鎖解析という手法を用いれば疾患の発症に関連している遺伝子の手掛かりをつかめることを知った。関連している遺伝子が分かれば、疾患の発症メカニズムも明らかになり、根本的な治療法の開発につながる。そう考えた池川TLは、基礎研究の道へ足を踏み入れた。1993年、37歳だった。2000年に理研の遺伝子多型研究センター（SRC）で変形性関節症関連遺伝子研究チームを立ち上げ、組織改変を経て現在に至る。

### ■ GWASで疾患感受性遺伝子を探索

骨関節疾患研究チームの研究成果を紹介していこう。「多因子遺伝病の骨関節疾患のうち、研究が一番進んだのが



図1 思春期特発性側彎症の病態とゼブラフィッシュでの側彎症の発生

左は、患者さんのX線画像。背骨が大きく彎曲している。右は、思春期特発性側彎症の感受性遺伝子LBX1の相同遺伝子*lbx1b*を過剰発現させたゼブラフィッシュ。*lbx1b*の発現量が増えるほど体軸の彎曲の程度が重度になる。



**池川志郎** (いけがわ・しろう)

統合生命医科学研究センター  
骨関節疾患研究チーム  
チームリーダー

1957年、兵庫県生まれ。博士（医学）。東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部附属病院整形外科、心身障害児総合医療療育センター整形外科医長、東京大学医科学研究所助手などを経て、2000年より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。2013年より現職。



思春期特発性側彎症です」と池川TL。

側彎症は背骨が横に曲がる疾患で、思春期に発症するものを思春期特発性側彎症という（図1左）。日本人の約2%に見られ、女性に多い。進行すると治療が困難になるため、早期発見のため学校保健安全法で学校検診が義務付けられている。池川TLは、慶應義塾大学医学部整形外科学教室の松本守雄 教授を中心とする側彎症臨床学術研究グループと共同で、思春期特発性側彎症の発症に関わる疾患感受性遺伝子の探索を行ってきた。多因子遺伝病では複数の要因が絡んで発症するため、原因遺伝子と言わずに疾患感受性遺伝子と呼ぶ。

「多因子遺伝病の感受性遺伝子の探索には、ゲノムワイド相関解析（GWAS）を使います。それに初めて成功したのは理研で、2002年に心筋梗塞の感受性遺伝子を発見して以来、さまざまな疾患の感受性遺伝子を発見しています」

生物の遺伝情報は4種類の塩基の並びとしてDNAに書かれている。生物が持っている遺伝情報全体をゲノムと呼ぶ。一人一人の塩基配列を比較すると、ほとんど同じだが、違っている場所が0.1%ほどある。その違いを遺伝子多型と呼び、個性を生み、疾患のなりやすさを決めている。1個の塩基がほかの塩基に変わっているものを1塩基多型（SNP）という。GWASは、このSNPを利用する。

具体的には、ある疾患の患者さんとその疾患にかかっていない人について、ゲノム全域をカバーする数十万個のSNP、大規模解析の場合は数百万個のSNPについて、それぞれの塩基の組み合わせ

（遺伝子型）を調べる。そして遺伝子型の違いと疾患の相関性を統計的に解析する。患者さんにだけ高頻度または低頻度に現れるSNPの遺伝子型があれば、それが疾患に関連していること、またその近くに疾患感受性遺伝子が存在していることが示唆される。

多因子遺伝病の場合、疾患感受性遺伝子はたくさんあり、それぞれの影響は

小さいため、数千人～数万人のDNAサンプルを統計解析しなければ有意な差は出てこない。また、例えば患者さんのグループにその疾患ではない人が混ざっていたら正しい結果は出ない。「DNAサンプルを提供してくださる患者さんや、正確で詳細な診断ができる専門医集団の協力があって初めてGWASが可能になります。皆さんの協力で心から

図2 骨関節疾患研究チームでゲノム解析を行っている主な疾患

多因子遺伝病（ありふれた病気）		
疾患名	病像	研究チームで発見した疾患感受性遺伝子
変形性関節症	骨と骨の間にあるクッションや潤滑剤の役割を担っている関節軟骨が消失し、痛み、変形、機能障害を起こす。日本全体で1000万人以上の患者さんがいるとされる。	Asporin GDF5 DVWA
椎間板ヘルニア・椎間板変性症	脊椎の椎体と椎体の間にあるクッションの役割を担っている椎間板に障害が生じ、痛み、まひを起こす。腰痛の原因として最も多い。	CHST3
強直性脊椎炎	脊椎、仙腸関節を中心に原因不明の炎症が起こり、脊椎が強直してしまう。	—
後縦靭帯骨化症	脊椎の後縦靭帯が骨になってしまう疾患。脊髄や神経根が圧迫され、痛み、まひを起こす難病。	RSPO2
先天性側彎症	側彎症とは背骨が曲がる疾患。そのうち骨の奇形によるもの。1,000人に1人程度発症する。	TBX6
思春期特発性側彎症	思春期に起こる原因不明の側彎症。全人口の2%に発症。	LBX1 GPR126 BNC2 PAX1
骨粗鬆症	骨量が減少し、骨折を来す疾患。閉経後の女性に特に多い。	FONG
特発性大腿骨頭壊死症	大腿骨の骨頭に起こる原因不明の骨壊死。股関節の痛み、機能障害、変形性関節症を生じる。	—
単一遺伝子病		
疾患名	病像	研究チームで発見した原因遺伝子
●骨系統疾患		
軟骨無形成症	成長軟骨の異常によって低身長（成人身長は130cmほど）と四肢の短縮を起こす。	—
骨形成不全症	骨がもろく弱いため骨折しやすくなり、骨の変形を来す。	IFITM5
骨硬化性骨幹端異形成症	骨幹端を中心に全身の骨量が上昇する常染色体劣性遺伝の希少難病。	LRRK1
軸性脊椎骨幹端異形成症	網膜色素変性症の発症と体の軸の部分（体幹部）の骨格の形成異常を特徴とする常染色体劣性遺伝の難病。	C21orf2 NEK1
短体幹症	脊椎の異常により胴体の短縮、関節の障害を起こす難病。	TRPV4 PAPSS2
●結合組織疾患		
マルファン症候群	心臓の大動脈が太くもろくなるなど、骨格や目や肺などさまざまな器官に多様な症状が現れる一群の疾患。	—
エーラス・ダンロス症候群	皮膚や関節が軟らかく伸び、血管などの組織がもろくなる一群の疾患。	SLC39A13 B3GALT6 CHST14





感謝しています」

科学的に厳密に言うとGWASで分かるのは、“疾患と強い相関を示すSNPを含む領域に疾患感受性遺伝子が存在する”ということまでだ。その領域には、通常いくつもの遺伝子がある。その中から真犯人を見つけ出さないといけないのだが、それが難しい。そのため単に、疾患に関連したゲノム領域を発見した、という論文を書いて終わらせてしまう研究グループが多いのが現状だ。「私たちは、真犯人である遺伝子を突き止め、その遺伝子がどのように疾患の発症に関わっているのかを明らかにするところまでやると決めています。そこまでやって初めて、治療薬の開発につながるからです」

### ■ 思春期特発性側彎症の感受性遺伝子

池川TLらは、GWASを用いて2011年に世界で初めて思春期特発性側彎症の感受性遺伝子として*LBX1*を発見した。さらに2013年には*GPR126*、2015年には*BNC2*を発見。そしてゼブラフィッシュを用いた実験で、*GPR126*の発現を抑えると椎骨の骨化が遅れること、*BNC2*や*LBX1*を過剰発現させると体軸が曲がることを確かめ、思春期特発性側彎症を引き起こすメカニズムの一端を明らかにした(図1右)。

さらに、患者さんを、背骨の曲がり角度が40度以上の重症群とそれ以外に分けてGWASを行うことで、思春期特発性側彎症の重症化に関わる遺伝子のゲ

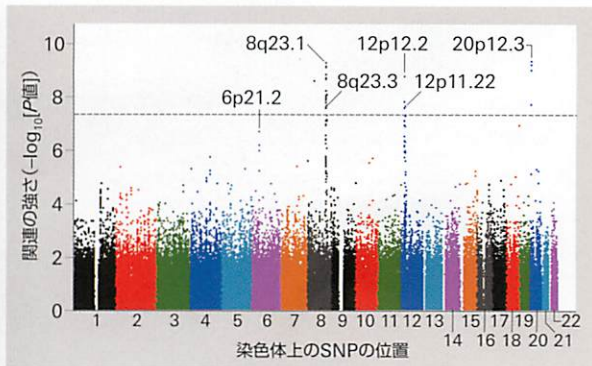


図3 後縦靱帯骨化症の病態とGWASの結果

左は患者さんのCT画像。頸椎(首の部分)の側面から見たもの。矢印は骨化した後縦靱帯。右はGWASの結果で、後縦靱帯骨化症の発症に関わる六つのゲノム領域が見つかった。8q23.1領域から疾患感受性遺伝子*RSPO2*を発見した。

ノム上の存在領域を発見。重症化に関わる遺伝子などを指標にして進行の予測が可能になれば、患者さんの精神的負担の軽減にもつながると期待される。

「ゲノムを調べることでさまざまな疾患のなりやすさや重症化のリスクが分かれば、発症を予防したり治療を早期に始めるなどの対応ができるでしょう。それを実現するには、多因子遺伝病の場合、一つの疾患について50~100個といわれる感受性遺伝子を見つける必要があります。私たちの遺伝子ハンティングはまだ続きます」

### ■ 後縦靱帯骨化症の感受性遺伝子

後縦靱帯骨化症も多因子遺伝病の骨関節疾患である。背骨の後ろ側にあつて背骨を縦につないでいる後縦靱帯が骨になってしまい、脊髄神経を圧迫して手足のしびれや運動障害を引き起こす(図3左)。根本的な治療法はなく、厚生労働省の指定難病だ。全国脊柱靱帯骨化症患者家族連絡協議会(増田靖子会長)など患者会の皆さんの支援を受けてGWASを行った結果、2014年、後縦靱帯骨化症の発症と強い相関がある六つのゲノム領域が見つかった(図3右)。

2016年には、その一つの領域から後縦靱帯骨化症の感受性遺伝子*RSPO2*を発見した。「複数の候補遺伝子がありましたが、理研のFANTOM5などのビッグデータを活用することで絞り込みできました」と池川TL。FANTOM5には、ヒトの主要な組織ごとの遺伝子の発現データが収納されている。遺伝子名を入力すると、どの組織でいつ発現している

かが分かる。後縦靱帯骨化症の病態と関連する靱帯や軟骨に特異的に発現し、軟骨細胞が分化する過程で発現量が低下している遺伝子に注目することで、*RSPO2*に行き着いたのだ。疾患感受性遺伝子の探索は難しいだけに、いかにビッグデータを使いこなすかが成否を分ける重要なポイントになる。

池川TLらは、*RSPO2*の機能も調べた。靱帯細胞も軟骨細胞も間葉系幹細胞から分化する。*RSPO2*は、靱帯になるか軟骨になるか、その分かれ道を制御しているゲートキーパー(門番)の役割を果たしていた。*RSPO2*の発現量が低下すると、靱帯になるべき間葉系幹細胞が軟骨に分化してしまい、軟骨はやがて骨化し後縦靱帯骨化症を発症する。「*RSPO2*の発現量を上げれば、間葉系幹細胞は靱帯細胞に分化します。*RSPO2*をターゲットとした新しい治療薬の開発につながると期待されています」

残りの五つのゲノム領域についても詳細な解析を行い、疾患感受性遺伝子を見つけていく計画だ。

### ■ 難病の研究から治療薬を生む

単一遺伝子病の骨関節疾患では、大理石骨病の一つ、骨硬化性骨幹端異形成症の原因遺伝子の発見に成功している(図4上)。常染色体劣性遺伝の希少難病である。大理石骨病とは骨密度が高くなり硬化して骨折しやすくなる疾患の総称で、X線写真で骨が大理石のように白く写ることからこの名前が付いた。骨幹端とは骨端に隣接する太い部分だ。

単一遺伝子病の原因遺伝子の探索は、



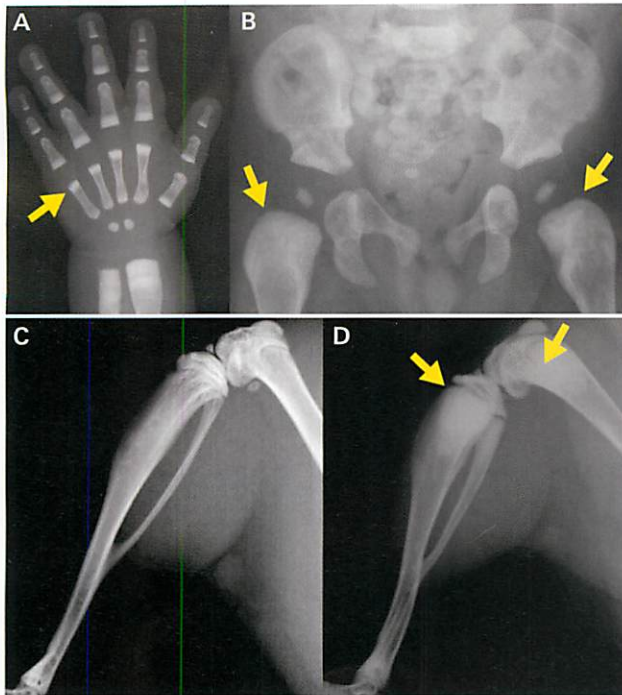


図4 骨硬化性骨幹端異形成症の病態とマウスでの骨格異常

Aは、患者さんの左手正面のX線画像。Bは、患者さんの骨盤正面のX線画像。いずれも骨幹端（矢印）の骨密度が高くなって硬化している。Cは正常マウスの下肢側面のX線画像。Dは骨硬化性骨幹端異形成症の原因遺伝子*LRRK1*をノックアウトしたマウス。患者さんとマウスの骨格異常のパターンが極めて似ていることが分かる。

エクソーム解析という方法を用いる。ゲノムのうちタンパク質の情報が書かれているエクソンという領域の塩基配列を読み取り、患者さんと患者さん以外を比較する。エクソンはゲノム全体の3%くらいに当たる。池川TLらは、エクソーム解析によって骨硬化性骨幹端異形成症の原因遺伝子*LRRK1*を発見した。

「多因子遺伝病と単一遺伝子病の両方を包括的に研究すると、互いに大きなメリットがあります。どちらも骨や関節の異常という点では同じです。早い時期に重い症状が出る単一遺伝子病は、加齢とともに症状が進行していく多因子遺伝病のモデルになり、多因子遺伝病のメカニズムの理解や治療薬の開発にもつながる有用な知見が得られるのです」

現在、骨粗鬆症の治療薬としてカテプシンKの阻害薬が使われようとしている。カテプシンK遺伝子は単一遺伝子病で全身の骨密度が高くなってしまふ濃化異骨症の原因遺伝子として見つかった。カテプシンKは破骨細胞が分泌する分解酵素だ。健康な骨では、破骨細胞による骨の分解吸収と、骨芽細胞による骨の形成とのバランスが取られることで骨量が維持されている。カテプシンKの機能が低下すると、破骨細胞が骨を分解しにくくなるため、骨密度が高くなっ

てしまうのだ。「骨粗鬆症は、濃化異骨症とは逆に骨密度が減少する疾患です。その患者さんでカテプシンKの機能を抑制すれば、骨量を上げることができるのではないかと。そんなアイデアから骨粗鬆症の治療薬が誕生したのです」

池川TLらが骨硬化性骨幹端異形成症の原因遺伝子として発見した*LRRK1*は、破骨細胞の骨吸収機能に必須である。その働きを阻害すれば、破骨細胞による骨吸収機能が低下して骨量上がるはずだ。マウスで*LRRK1*をノックアウトしたところ、予想どおり骨幹端で骨量の上昇が見られた（図4下）。「マウスでは、*LRRK1*を阻害すると、カテプシンKを阻害した場合より骨量の上昇が大きくなります。骨粗鬆症の治療薬につながったら、うれしいですね」

### ■ 骨関節疾患の治療に光

最後に、単一遺伝子病の軟骨無形成症についての研究成果を紹介しよう。京都大学iPS細胞研究所の妻木範行教授との共同研究である。軟骨無形成症は、成長軟骨の異常によって低身長と呼吸障害を起こす疾患で、*FGFR3*遺伝子の変異によって起きる。遺伝性の低身長の原因として、最も多い疾患だ。

軟骨無形成症の患者さんの皮膚の線

### 関連情報

- 2016年7月1日プレスリリース  
後縦靭帯骨化症の発症に関わる遺伝子*RSPO2*を発見
- 2016年4月12日プレスリリース  
骨硬化性骨幹端異形成症の原因遺伝子を発見
- 2015年7月24日プレスリリース  
思春期特発性側彎症（AIS）発症に関連する遺伝子「*BNC2*」を発見

維芽細胞からiPS細胞を作製。そのiPS細胞から間葉系幹細胞を分化させ、さらに軟骨細胞を分化誘導した。すると、細胞増殖の低下や異常な軟骨形成など軟骨無形成症と共通する特徴が現れた。そこに、さまざまな薬剤を投与して変化を観察した。すると、高コレステロール血症の治療薬であるスタチンに、軟骨無形成症の病態を回復させる効果があることが分かった。安全な使用法などの検証が必要だが、これまで有効な治療法がなかった軟骨無形成症の治療薬につながる大きな成果である。ある疾患に有効な治療薬の中から、別の疾患に有効な薬効を見つけ出す手法を、ドラッグリポジショニングと呼ぶ。ヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいるため、臨床で使えるまでの期間を短縮できるという利点がある。妻木教授は、線維芽細胞からiPS細胞を経ずに間葉系幹細胞を直接誘導するダイレクトリプログラミングにも成功している。

間葉系幹細胞から分化する軟骨細胞や靭帯細胞が関わるさまざまな疾患に、これらの手法を使うことで、新たな治療薬が次々と見つかる可能性がある。池川TLは、「これまでは諦めるしかなかった遺伝性の難病でも治るかもしれない。そういう可能性が見える時代になってきたのです」と声を弾ませる。

「私の研究の原点は、目の前の患者さんです」と池川TL。「患者さんに還元できる研究を意識して骨関節疾患の研究を続けていきます。『治ったよ』という患者さんの笑顔をたくさん見たいですね」

（取材・執筆：鈴木志乃／フオンクリエイト）