



2011 年 10 月 24 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
独立行政法人理化学研究所

思春期特発性側弯症の原因を解明、治療への大きな一歩

- 世界で初めて、全ゲノム解析により
「LBX1」が疾患感受性遺伝子であることを発見 -

慶應義塾大学医学部整形外科学教室の脊椎外科研究グループ（松本守雄准教授、渡辺航太特任講師、千葉一裕准教授、戸山芳昭教授）は、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チームの高橋洋平研修生（慶應義塾大学医学部整形外科学教室より出向）、池川志郎チームリーダーらと共同で、世界で初めて、全ゲノム解析により思春期特発性側弯症（AIS：Adolescent Idiopathic Scoliosis）の原因遺伝子がLBX1であることを発見しました。

側弯症（そくわんしょう）とは背骨が横に曲がる疾患です。そのなかで最も多いのが、思春期に発生・進行する思春期特発性側弯症（AIS）で、思春期の子どもの約2%の頻度で見られる疾患です。AIS患者の多くは背骨の曲がり方が比較的軽度ですが、進行すると装具療法や手術療法などが必要となり、思春期の患者やその家族の肉体的、精神的な負担は非常に大きいとされています。

AISは家族内での発症頻度が高いことなどから、その発症には遺伝的要因が関与すると考えられ、これまでに世界中で様々な研究が行われてきましたが、AISの原因遺伝子の同定には至っていませんでした。本研究は、慶應義塾大学などの側弯専門治療施設で協力が得られた患者からDNAサンプルを採取し、理化学研究所ゲノム医科学研究センターで解析が行われました。全ゲノムレベルのケース・コントロール相関解析（GWAS）（1）という研究手法を用いて、AISのなり易さ（疾患感受性）を決定する遺伝子、LBX1を発見しました。

本研究は、GWASによる、世界で最初のAIS遺伝子の発見の報告です。今回の発見により、AISのオーダーメイド医療に向けて、これまでにない新しいタイプのAIS診断法や治療法の開発が可能になると期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』オンライン版に掲載されます。

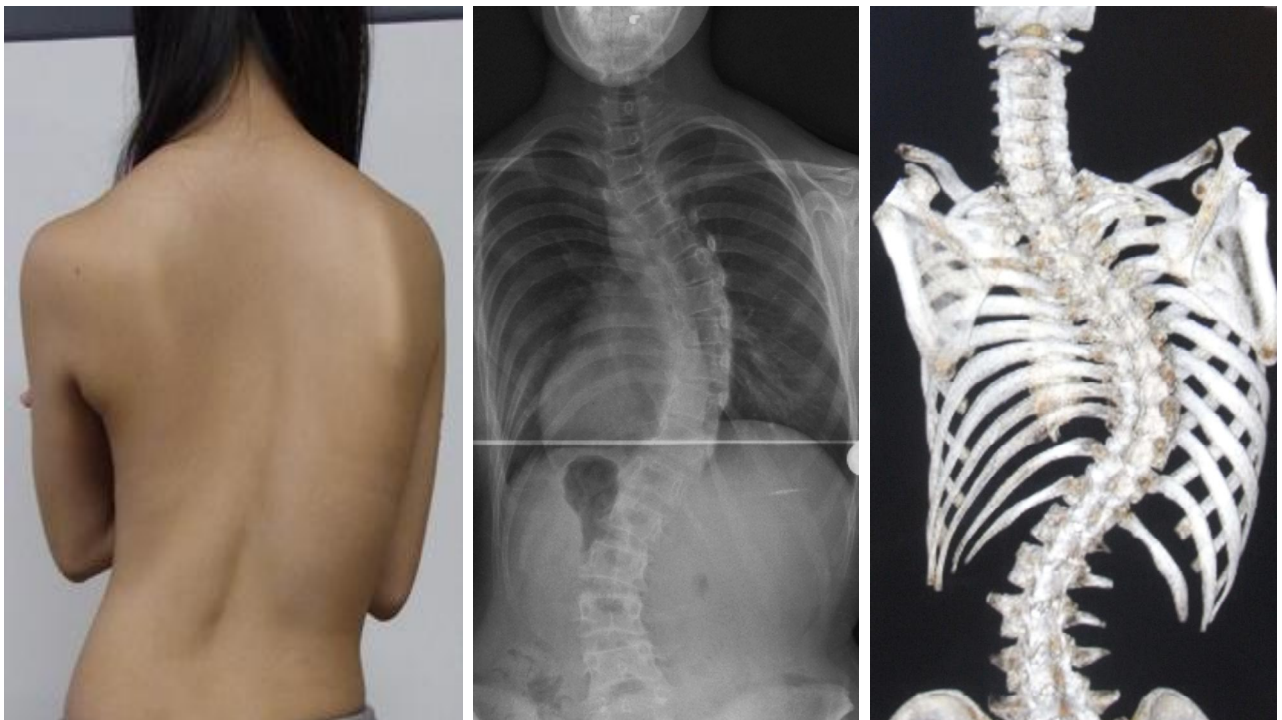
なお、この研究は慶應義塾大学をはじめとする全国の8つの側弯治療施設（2）が参加して、日本整形外科学会のプロジェクト研究の一つとして行われました。

1. 背景

側弯(scoliosis)とは、本来まっすぐな背骨が、横に曲がった状態をいいます(図1)。曲がりの角度が、10度以上となると病的なもの(側弯症)と考えられています。曲がりの角度が20度を超えると、通常、装具の着用など何らかの治療をする必要が生じ、40度以上だと、多くの例で手術治療が必要とされます。重度になった場合は、著しい体幹の変形による外見上の問題に加え、肺機能が低下し、腰痛や背部痛の発生率が増加するとされています。進行すると治療は困難なので、治療のタイミングを逸しないためには、早期発見、早期治療が大切です。

側弯症を引き起こす原因は様々で、神経麻痺や筋ジストロフィー、脊椎の奇形、外傷、腫瘍など明らかな疾患に続発して起こることもあります。多くは原因が特定できない特発性の側弯症(idiopathic scoliosis)です。特発性側弯症は、発症時期等によりいくつかのタイプに分けられますが、そのうち、最も頻度が高いのが、思春期に発生・進行する思春期特発性側弯症(AIS: Adolescent Idiopathic Scoliosis)です。思春期の子ども約2%にみられる非常に頻度の高い疾患です。

図1 思春期特発性側弯症の病像



左：外見、中：脊椎 X 線像（正面像）、右：3DCT。見た目だけでなく、X 線、CT でも、背骨が大きく弯曲しているのが分かる。

AIS 患者の多くは軽症例で、その場合数ヶ月に一度の定期的な外来での経過観察のみでよいのですが、進行の有無を確認するためにその都度 X 線検査が必要となり、被曝の問題を生じます。進行すると著しい体幹の変形による外見の問題、呼吸機能の低下、痛みなどを生じるため、コルセットによる装具治療を行います。1 日 20 時間以上、就寝時も含めてプラスチック製装具の装着が必要になります。装具が無効の進行例では手術治療が必要ですが、比較的风险の高い大きな手術となります。このように側弯症は患者とその家族の肉体的、精神的負担が非常に大きい疾患です。また側弯症は歳をとってからも進行することがあり、中・高齢者の腰背部痛や坐骨神経痛の原因となりその治療に難渋することもあります。

過去の疫学研究などから、AIS 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であることが明らかになっています。これまでに世界中の研究グループで、連鎖解析や候補遺伝子アプローチによる相関解析など様々な手法を用いた遺伝子解析が行われてきましたが、AIS の原因遺伝子の同定には至っていませんでした。このため、AIS の発症のメカニズムについてはほとんど研究が進んでおらず、有効な治療法開発の手がかりがないのが現状です。

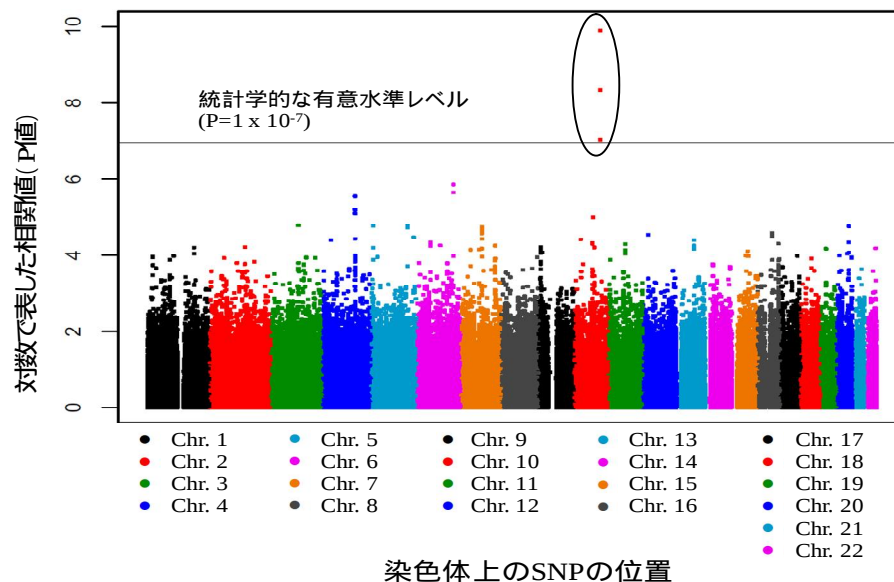
慶應義塾大学医学部整形外科学教室の松本守雄准教授らの脊椎外科研究グループは日本整形外科学会のプロジェク研究として AIS 関連遺伝子の同定を行うため日本の主な 7 つの側弯治療施設と共同で約 2000 名の AIS 患者から DNA サンプルの採取と詳細な臨床情報の収集を行いました。これらの施設で収集された DNA サンプルは理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム(池川志郎チームリーダー)により相関解析(association study)の手法を用いて分析され、AIS の疾患感受性遺伝子の同定が行われました。

2. 研究手法と成果

松本准教授を中心とする側弯症専門医グループは、厳格な診断基準のもと、詳細な臨床情報と共に約 2000 人の AIS 患者の DNA サンプルを収集しました。理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研究チーム高橋洋平研修生(慶應義塾大学医学部整形外科学教室より出向)は、これを用いて、全ゲノムレベルの相関解析(GWAS: Genome Wide Association Study)を行いました。AIS の発症頻度には大きな性差があり、集まったサンプルでは、男:女=1:10 であることから、性差の解析に与えるバイアスを除くために、まず、女性のみで解析を行うこととしました。

日本人女性の AIS 患者 1,050 人と対照 1,474 人からなる集団について、ヒトのゲノム全体をカバーする約 55 万個の一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)のセットを調べたところ、AIS と非常に強い相関を示すいくつかの SNP を発見しました(図 2)。その中でも特に強い相関を示した 3 つの SNP は 10 番染色体上に存在しました。これらの SNP を、別の AIS 患者 326 人と対照 9,823 人からなる日本人女性集団について調べた所、その相関が再現されました。2 つの集団の結果を統合すると、最も強い相関を示す SNP(rs11190870(4))の P 値は、 1.24×10^{-19} にもなり、日本人女性では、この SNP を一つ持つごとに発症のリスクが 1.56 倍高まることがわかりました(表 1)。更に AIS 患者 94 人と対照 1,849 人からなる日本人男性集団について調べた所、男性でもこの SNP の相関が再現されることがわかりました。男性ではこの SNP の影響が女性より強く、この SNP を持つと発症リスクが 2.15 倍高くなります。

図2 全ゲノム相関解析 (GWAS) の結果。マンハッタンプロットと呼ばれる概観図



横軸：各染色体 (Chr.1-22)上の SNP の位置、縦軸：各 SNP の相関の強さ (対数表示した P 値)。横線は、ゲノムレベルでの統計学的な有意水準レベル($P=1 \times 10^{-7}$)。10 番染色体 (Chr.10) の 3 つの SNP (赤点、○内)が、そのレベルを超えている。他にもいくつか、このレベルに近い SNP がある。

表1 思春期特発性側弯症の日本人女性の GWAS で発見された 10 番染色体上の SNP の相関

SNP の ID	集団	リスク多型の頻度		P 値	オッズ比 (95% 信頼区間)
		患者群	対照群		
rs11190870	GWAS	0.662	0.572	1.27×10^{-10}	1.46 (1.30-1.65)
	再現解析	0.693	0.563	5.13×10^{-11}	1.75 (1.48-2.07)
	統合			1.24×10^{-19}	1.56 (1.41-1.71)
rs625039	GWAS	0.721	0.643	4.75×10^{-9}	1.43 (1.27-1.62)
	再現解析	0.735	0.635	1.69×10^{-7}	1.59 (1.34-1.90)
	統合			8.13×10^{-15}	1.49 (1.34-1.64)
rs11598564	GWAS	0.533	0.456	9.40×10^{-8}	1.36 (1.22-1.53)
	再現解析	0.567	0.461	8.82×10^{-8}	1.54 (1.31-1.80)
	統合			5.98×10^{-14}	1.42 (1.30-1.56)

P 値:相関の強さの指標。Cochran-Armitage trend test による。P 値 (偶然にそのようなことが起こる確率) が低いほど、相関が高いと判定できる。

オッズ比:相関の大きさ、リスク多型の影響力の指標。

統合: GWAS と再現解析の結果を Mantel-Haenzel 法によるメタ解析で統合したもの。

ゲノム上の rs11190870 の位置を調べてみると、LBX1 (lady bird homeobox 1) という遺伝子の近傍に存在していることがわかりました。LBX1 のヒトでの発現パターンを、様々な組織で調べた所、LBX1 遺伝子は胎児、並びに成人の脊髄や筋肉に特異的に発現していました。LBX1 は脊髄の感覚神経系や筋肉の発生に関与することが知られています。また、猿のモデルやヒトの疾患の解析から感覚神経系の異常は側弯を引き起こすことが知られており、今回発見した SNP が LBX1 機能に関与していることが示唆されます。

3. 今後の展開

本研究は、十分な精度を持つ GWAS による、世界で最初の AIS の疾患感受性遺伝子の報告です。今回の発見を出発点として、AIS の病因・病態の解明、オーダーメイド医療に向けての新たな展開が急速に進展すると期待されます。研究チームでは、今回報告した SNP 以外にも、いくつかの有望な SNP を同定しており、その相関の検証のための大規模な国際共同研究を開始しています。第二、第三の AIS の疾患感受性遺伝子も遠からず発見できるでしょう。診断面では、高橋研修生らは既に、相関解析によるゲノム情報と臨床情報を統合した AIS の診断・予測モデルの作成に取り組んでいます。これにより、AIS の発症・進展のリスクが、より簡便、正確、かつ確実に予測できるようになる事が期待されます。頻回の X 線被爆を避けることが可能な安全・確実な AIS のスクリーニングシステムの開発や進行が予測される患者に対してこれまでより早期かつ低侵襲な治療を行うことが可能となるでしょう。AIS 患者やその家族は側弯が進行するのかどうか非常に不安に思っていることが多いのですが、側弯の進行がある程度正確に見通すことが出来れば、その精神的負担の軽減にもつながると思われます。

治療面では、LBX1 の機能や AIS 発症に関わる新たな経路をさらに詳しく調べることで、分子レベルにおいて AIS の病態の理解が進み、新しいタイプの AIS 治療薬の開発が可能になることが期待できます。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

< 補足説明 >

1 ケース・コントロール相関解析と P 値

疾患の感受性遺伝子を見つける方法の 1 つ。疾患を持つ群と疾患を持たない群とで遺伝子多型の頻度に差があるかどうかを統計学的に比較する解析方法。思春期特発性側弯症検定の結果得られた P 値（偶然にそのようなことが起こる確率）が低いほど、相関が高いと判定できる。

2 8 つの側弯治療施設

慶應義塾大学大学整形外科学教室（松本守雄准教授ら）をはじめとする側弯症専門治療施設で、日本整形外科学会のプロジェクト研究に参加した臨床研究グループ。メンバーは、以下のとおりです（敬称略）。

慶應義塾大学病院（松本守雄、渡辺航太）

北海道大学病院（伊東学、須藤英毅）

獨協医科大学病院（種市洋）

済生会中央病院（河野克己）

聖隷佐倉市民病院（南昌平、小谷俊明）

国家公務員共済組合連合会名城病院（川上紀明、辻太一）

独立行政法人 国立病院機構神戸医療センター（宇野耕吉、鈴木哲平）

福岡市立こども病院（柳田晴久）

3 一塩基多型

ヒトゲノムは 30 億塩基対の DNA からなるとされているが、個々人を比較するとそのうちの 0.1% の塩基配列の違いがあると見られており、これを遺伝子多型と称す。遺伝子多型の内、1 つの塩基が、他の塩基に変わるものを一塩基多型（SNP: Single Nucleotide Polymorphism）と称する。遺伝子多型は遺伝的な個人差を知る手がかりとなるが、その多くは SNP である。そのタイプにより遺伝子をもとに体内で作られる酵素などのタンパク質の働きが微妙に変化し、病気のかかりやすさや医薬品への反応に変化が生じる。

4 rs11190870

米国立生物工学情報センターの SNP データベースに登録されている rs 番号。SNP をお互いに区別するために固有の rs 番号があり、rs11190870 は今回のケース・コントロール相関解析で約 55 万個の SNP を調べたところ、相関の最も強かった SNP の固有番号。

以上