

2007年6月6日  
独立行政法人 理化学研究所

## アスポリンは人種の壁を超えた変形性関節症の原因遺伝子と判明

- 様々な人種の集団を用いたメタ解析の統計手法で検証 -

### ◇ポイント◇

- ・アスポリンは、日本人以外でも変形性関節症の発症に影響を与える
- ・欧米人とアジア人では、与える影響の大きさに違いがある
- ・アジア人では、変形性関節症にかかり易い遺伝子多型をもつと、膝関節の発症リスクが約2倍に

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、イギリスのオックスフォード大学、中国の南京大学他との国際共同研究により、変形性関節症（OA: osteoarthritis）<sup>※1</sup>の原因遺伝子「アスポリン」の影響に関する国際比較を行いました。これは、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と統計解析研究チームの中村好宏客員研究員（現、防衛医科大学校 進学課程 数学研究室 准教授）を中心とする研究チーム<sup>※2</sup>による成果です。

OAは関節軟骨の変性、消失を特徴とする疾患で、日本だけでも約1,000万人、世界には2億人の患者がいるとされています。先に研究チームは、世界に先駆けて原因遺伝子「アスポリン」と日本人のOAの相関を報告しました。アスポリンは細胞の外の基質に存在するタンパク質で、OAの軟骨で発現が著しく上昇しています。日本人では、アスポリンに含まれるアスパラギン酸（D）の配列の繰り返しの数がOAと相関し、14回の繰り返し（D14多型）が、OAを起こしやすいことがわかり、2005年に『*Nature Genetic*』誌に掲載されました。この研究に対し、世界中で追試のためのケースコントロール相関解析<sup>※3</sup>が行われましたが、イギリス、ギリシャでは一部の亜集団でしか相関が再現されない、スペインでは全く相関がない、中国では強い相関があるというように、研究によって結果がまちまちでした。

そこで研究チームは、異なる研究を統合するためにメタ解析（meta-analysis）<sup>※4</sup>という統計手法を用いて、これらの結果を統合して解析しました。すると、欧米人でもアスポリンとOAとの相関が再現されました。アスポリンの影響は、アジア人で強く、欧米人では弱いこと、アスポリンは特に膝関節のOAに対する影響が強いことがわかりました。また、アジア人では、D14多型が、膝関節OAの発症リスクを1.95倍に高めていることもわかりました。

本研究により、アスポリンは世界の人に影響する遺伝子であること、しかし、影響力の大きさは人種により異なることがわかりました。これは、各人種が固有にもつ遺伝的背景や生活環境との相互作用によるものだと考えられます。

本研究成果は、イギリスの科学雑誌『*Human Molecular Genetics*』（7月号）に掲載されるに先立ち、オンライン版（5月20日付け：日本時間 5月21日）に掲載されました。

## 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、最も発症頻度の高い疾患のひとつで、日本だけでも 1,000 万人、世界には 2 億人の患者がいると推定されています。しかし、そ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」とされています。

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。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 OA の遺伝的因子、感受性遺伝子の解明に取り組んできました。そして、「アスポリン」が OA の感受性遺伝子であることを特定し、報告しました (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)。この報告を検証するため追試が行われ、イギリス、ギリシャ、スペイン、中国で、自国の OA 患者に対しアスポリンとの相関が調べられました。しかし、結果は研究によってまちまちで (表 1、2)、アスポリンと OA の関係には結論がついていませんでした。

## 2. 研究手法と成果

研究チームは、オックスフォード大学 (イギリス)、サンチャゴ大学 (スペイン)、アテネ大学 (ギリシャ)、テッサリア大学 (ギリシャ)、南京大学 (中国) の整形外科医、遺伝統計学者との国際共同研究を展開し、様々な国、人種の OA 患者と健常人のアスポリンの遺伝子多型データを年齢、性別、肥満度など OA に関連する臨床データとともに収集しました。そして、研究チームが持っている日本人のデータとこれらのデータを合わせた、計 6,882 人の遺伝子多型データに対してメタ解析を行ないました。

日本人の研究から、1) D14 多型が疾患感受性多型 (持っているとう疾患のリスクが上昇する多型)、D13 多型が疾患保護性多型 (持っているとう疾患のリスクが減少する多型) であること、2) 股関節と膝関節の OA ではアスポリンの影響が異なること、がわかっていたので、解析は、膝関節 OA と股関節 OA それぞれについて D14 多型と D13 多型を別個に行いました。

膝関節 OA の解析では、1,370 人の患者群と 2,296 人の対照群、股関節 OA の解析では、1,800 人の患者群と 1,416 人の対照群の遺伝子多型データを用いました。解析は 1) D14 多型とそれ以外の多型、2) D14 多型と D13 多型、3) D13 多型とそれ以外の多型の相関を、アレル<sup>\*5</sup> 頻度と優性・劣性モデルについて調べました。

その結果、各集団における多型の頻度やリスクの大きさを示すオッズ比<sup>\*6</sup>は、非常に異なっていますが、すべての結果を統合すると、膝関節 OA では相関が再現されることがわかりました (図 1)。全集団では、D14 多型のオッズ比が、1.46 でした。Publication bias<sup>\*7</sup> を除くために、再現研究のみで解析を行っても、相関は再現されました。アジア人と欧米人のオッズ比には、大きな差が見られ、アジア人では 1.95、欧米人では 1.14 でした。(表 2)。股関節 OA での相関については結論がつきませんでした (図 1)。

### 3. 今後の展開

今回の結果から、アスピリンの OA 発症に対する影響は世界的なものでありながら、その影響の大きさには人種差があることがわかりました。この人種差には、様々な原因が考えられます。特に大きいであろうと思われるものが、各人種に固有の遺伝的背景、そして生活環境の影響です。アスピリンと他の遺伝子との相互作用、また生活環境との相互作用により、発症のリスクが変わり、それらが原因の解明を複雑にしているものと思われます。今後、こういった複雑な相互作用を、統計学的手法を用いて解明していくことにより、OA の発症予測が可能になり、各個人のリスクに応じた医療の実現に近づくと考えられます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所  
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 しろろ)

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 変形性関節症(OA: ostearthritis)

OA は、膝、股、手、脊椎など全身の様々な関節を侵し、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ある。OA の有病率は中年以降年齢と共に増加し、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るため、OA は高齢化社会の大きな課題となっている。

#### ※2 今回の国際共同研究チーム

オックスフォード大学（イギリス。Dr.John Loughlin）、サンチャゴ大学（スペイン。Prof. Antonio Gonzalez）、アテネ大学（ギリシャ。Prof. Maria Tzetis）、テッ

サリア大学（ギリシャ。Prof. Aspasia Tsezou）、南京大学・医学院附属鼓楼医院（中華人民共和国。蒋青教授、史冬泉研究員）他との共同研究。

### ※3 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ことで、遺伝子と疾患の関連を見つける。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。

### ※4 メタ解析(meta-analysis)

複数の研究結果を統合するための統計解析手法。多施設で行われた研究を統合する場合、単純集計による解析を行うと、誤った結果を導き出す可能性がある。この手法は、そういった問題を回避するために開発された手法である。サンプルサイズやデータのばらつきなどから個々の研究の信頼性を評価し、標準化した上で、研究を統合する。

### ※5 アレル

対立遺伝子のこと。通常はひとつの遺伝子座を構成する DNA 全領域を複数個体で比較したとき、異なっているものが存在する場合にそれぞれを指す言葉である。アレル (allele) には「異なった」という意味がある。

### ※6 オッズ比

ある多型を持たない人に比べ、持つ人の発症リスクがどれくらい大きいか。多型の与える発症リスクを示す値。

### ※7 Publication bias

強い相関があるという結論は報告されることが多いが、あまり相関がないという結論は報告されないことがある。そういった場合、報告されている相関は、真の相関より大きい方に偏る傾向をもつ。この偏りを Publication bias（公表バイアス）という。

集団	患者群		対照群	
	D14	D13	D14	D13
膝関節 OA				
日本1	0.109	0.595	0.047	0.671
日本2	0.078	0.584	0.048	0.64
イギリス	0.137	0.464	0.127	0.503
ギリシャ	0.151	0.381	0.133	0.5
スペイン	0.149	0.415	0.126	0.422
中国	0.094	0.689	0.05	0.664
股関節 OA				
日本	0.078	0.616	0.048	0.64
イギリス	0.143	0.475	0.127	0.503
スペイン	0.097	0.432	0.126	0.422

表 1 各集団におけるアスピリン D14, D13 多型の頻度

集団	オッズ比(95%信頼区間)	P 値
各国の研究結果		
日本1	2.49 (1.41-4.42)	0.002151
日本2	1.66 (1.09-2.54)	0.02343
イギリス	1.09 (0.82-1.45)	0.6124
ギリシャ	1.16 (0.75-1.78)	0.5735
スペイン	1.22 (0.84-1.77)	0.354
中国	1.99 (1.28-3.09)	0.002699
統合した研究結果		
全研究の統合	1.46 (1.14-1.87)	0.0030
再現研究の統合	1.34 (1.07-1.68)	0.0090
アジア人	1.95 (1.49-2.55)	0.0000013
欧米人	1.14 (0.93-1.39)	0.20

表 2 アスピリンの膝関節 OA に対する影響

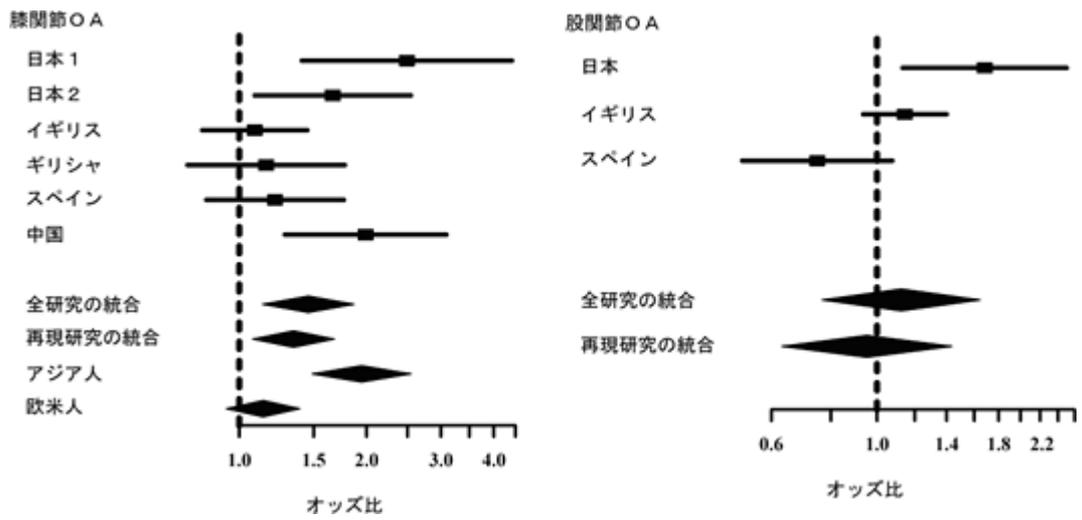


図1 アスピリン D14 多型の膝関節 OA、股関節 OA への影響