

平成 21 年 5 月 26 日現在

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2007～2008

課題番号：19209049

研究課題名（和文） 腰椎椎間板ヘルニアの遺伝的要因と分子病態の解明

研究課題名（英文） Identification of susceptibility gene for lumbar disc herniation and clarification of its molecular pathogenesis

研究代表者

池川 志郎 (IKEGAWA SHIRO)

独立行政法人理化学研究所・骨関節疾患研究チーム・チームリーダー

研究者番号：30272496

研究成果の概要：椎間板ヘルニアの発症機構、病態の分子レベルでの解明の為にその原因遺伝子（疾患感受性遺伝子）を同定し、同定した遺伝子、疾患感受性多型の機能解析を行なった。以下の成果を得た。1)新規の原因遺伝子 *THBS2* と *MMP9* を同定した。*THBS2* の感受性アレルでは、異常なスプライシングが起こり、細胞外基質分解酵素である MMP との結合が低下することを証明した。2) アスポリンの D14 多型が椎間板変性症と関連することを発見した。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2007年度 | 16,200,000 | 4,860,000 | 21,060,000 |
| 2008年度 | 14,800,000 | 4,440,000 | 19,240,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 31,000,000 | 9,300,000 | 40,300,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨・関節疾患、椎間板ヘルニア、椎間板変性症、疾患感受性遺伝子、相関解析分子病態

1. 研究開始当初の背景

腰椎椎間板ヘルニア/椎間板変性症の原因遺伝子の同定を目指した研究は、小規模な相関解析の研究が、フィンランドなど数カ所で行なわれているのみで、椎間板ヘルニアの遺伝子の探索を大規模に系統的に行なう研究は、申請者らの知る限りなかった。

2. 研究の目的

腰椎椎間板ヘルニア、及びその前駆病変である椎間板変性症の原因遺伝子（疾患感受性遺伝子）を同定すること。

3. 研究の方法

腰椎椎間板ヘルニアの患者サンプルを収集

し、遺伝統計学的方法（症例 - 対照相関解析と連鎖解析、及びそれらに続く、連鎖不平衡マッピング）により、原因遺伝子、疾患感受性遺伝子多型を同定する。同定した原因遺伝子、及び遺伝子多型の機能解析を行なう。

4. 研究成果

1) 新規の椎間板変性症の原因遺伝子 *THBS2* 遺伝子と *MMP9* 遺伝子を同定した。この感受性アレルでは、遺伝子が転写される際に異常なスプライシングが起こり、その結果、細胞外基質分解酵素である MMP との結合が低下することを証明した。

2) 椎間板変性症の原因遺伝子アスポリンを同

定した。アスボリンの D14 多型が日本人集団でも、香港周辺の中国人集団でも椎間板変性と有意に関連することがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件) 全て査読有

Karasugi T, Semba K, Hirose Y, Kelempisioti A, Nakajima M, Miyake A, Furuichi T, Kawaguchi Y, Mikami Y, Chiba K, Kamata M, Ozaki K, Takahashi A, Mäkelä P, Karppinen J, Kimura T, Kubo T, Toyama Y, Yamamura KI, Männikkö M, Mizuta H, Ikegawa S. Association of the tag SNPs in the human SKT Gene (KIAA1217) with lumbar disc herniation.

J Bone Miner Res 2009. [Epub ahead of print]

Hirose Y, Chiba K, Karasugi T, Nakajima M, Kawaguchi Y, Mikami Y, Furuichi T, Mio F, Miyake A, Miyamoto T, Ozaki K, Takahashi A, Mizuta H, Kubo T, Kimura T, Tanaka T, Toyama Y, Ikegawa S. A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation. Am J Hum Genet 82(5):1122-9, 2008.

Song YQ, Cheung KM, Ho DW, Poon SC, Chiba K, Kawaguchi Y, Hirose Y, Alini M, Grad S, Yee AF, Leong JC, Luk KD, Yip SP, Karppinen J, Cheah KS, Sham P, Ikegawa S, Chan D. Association of the asporin D14 allele with lumbar-disc degeneration in Asians. Am J Hum Genet 82(3):744-7, 2008.

Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T, Mori M, Kamata M, Matsumoto M, Ozaki K, Tanaka T, Takahashi A, Kubo T, Kimura T, Toyama Y, Ikegawa S. A functional polymorphism in COL11A1,

which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation. Am J Hum Genet 81(6):1271-7, 2007.

[学会発表](計8件)

唐杉 樹ほか 腰椎椎間板ヘルニアの全ゲノム関連解析 第23回 日本整形外科学会基礎学術集会 2008.10.24 京都

池川 志郎 From genome to bone and joint diseases 第13回 アジア太平洋リウマチ学会 2008.10.8 横浜

唐杉 樹ほか 腰椎椎間板ヘルニアの全ゲノム関連解析 第53回 日本人類遺伝学会 2008.9.28 横浜

池川 志郎 Genetic analysis of bone and joint diseases; From human, from mouse 5th Bone Biology Forum 2008.8.22 静岡

池川 志郎 From Human, from Mouse: Integrated approach of human and mouse genetics toward the gene for bone and joint diseases The 17th International Rheumatology Symposium 2008.4.22 札幌

池川 志郎 From Genome to Disease, Gene to Medicine: Identification of susceptibility genes for common bone and joint diseases and clarification of molecular pathogenesis THE INDIAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL BIOLOGISTS (ISDB) 2007.10.18 Agra, India

池川 志郎 骨・関節疾患のゲノム解析 疾患感受性遺伝子の同定から医療へ 日本人類遺伝学会第52回大会 2007.9.14 東京

池川 志郎 Unraveling the genetic basis of common bone and joint diseases The 8th Regional Osteoporosis Conference 2007.5.20 HongKong

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称: 椎間板変性関連疾患感受性遺伝子およびその用途(トロンボスポンディン2遺伝子、マトリックスメタロプロテアーゼ2遺伝子、及びマトリックスメタロプロテアーゼ9遺伝子による椎間板変性症、及び椎間板ヘルニアの疾患感受性の診断と治療)。

発明者: 池川 志郎

権利者: 理化学研究所

種類: PCT 出願(外国)

番号: PCT/JP2008/067720

出願年月日: 2008年09月30日

国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ

<http://www.riken.go.jp/lab-www/0A-team/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

池川 志郎 (IKEGAWA SHIRO)
独立行政法人理化学研究所・骨関節疾患
研究チーム・チームリーダー
研究者番号：30272496

(2)研究分担者

古市 達哉 (FURUICHI TATSUYA)
独立行政法人理化学研究所・骨関節疾患
研究チーム・上級研究員
研究者番号：30392103
稲葉 郁代 (INABA IKUYO)
独立行政法人理化学研究所・骨関節疾患
研究チーム・リサーチアソシエイト
研究者番号：60415081

(3)連携研究者