

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670647

研究課題名(和文) 臼蓋形成不全症とミトコンドリアDNAハプロタイプの関連の解明

研究課題名(英文) Investigation of relationship between hip dysplasia and mitochondrial DNA haplotype

研究代表者

菅野 伸彦 (Sugano, Nobuhiko)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座教授

研究者番号：70273620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：臼蓋形成不全症の139人のミトコンドリアDNAハプログループ解析をおこなった。我々のサンプルのミトコンドリアDNAハプログループの分布を、Tanakaらの日本人1312人のその分布と比較をしたところ、グループAにおいては我々の解析では10.8%に対して、Tanakaらのそれは6.9%、グループDが29.5%に対して37.4%、グループGが12.9%に対して6.8%であった。これらの違いが臼蓋形成不全症の発症にどのように関わるかは不明であるが、我々の解析した集団が小さいため、さらなるサンプル数の増加による解析が必要と思われた。

研究成果の概要(英文)：We investigate the relationship between developmental dysplasia of the hip (DDH) and mitochondrial DNA haplotype in order to find one of factors which bring on DDH. One hundred and thirty nine patients were examined for mitochondrial DNA haplotype. Their distribution was compared to that of the study by Tanaka et al. (Genome Res. 2004). Haplotype A was 10.8% in our study and 6.9% in Tanaka's report. Haplotype D was 29.5% in ours, 37.4% in Tanakas', respectively. Haplotype G was 12.9% in our study in compared to 6.8% in Tanaka's study. We obtained results of the difference of mitochondrial DNA haplotype distribution between patients with DDH and general Japanese people. Further investigation will be conducted to reveal the relationship between DDH and mitochondrial DNA haplotype.

研究分野：整形外科

キーワード：臼蓋形成不全 ミトコンドリアDNAハプログループ

## 1. 研究開始当初の背景

二次性変形性股関節症を来す疾患には、大腿骨頭壊死症、関節リウマチなどに加え、臼蓋形成不全症が挙げられる。これらの疾患の正確な発症原因については、未だ解明されていないが、臼蓋形成不全症に関しても同様である。この臼蓋形成不全症は、日本人に多いとされており、日本整形外科学会のホームページ上では、臼蓋形成不全症の頻度として、男性 0~2%、女性 2~7%とされている。また、Hoaglundらは股関節疾患をもつ 200 人の日本人と 199 人のアメリカ白人とを比較し、日本人の臼蓋形成不全症による変形性股関節症の発症率がアメリカ白人のそれと比較して 10 倍程度高く、45%程度であったことを報告している (J Bone Joint Surg Am. 1985)。加えて、Yoshimuraらは、イギリス人と日本人の臼蓋の比較を行い、イギリス人に比べ臼蓋の深さが日本人では有意に浅いことを報告している (Br J Rheumatol. 1998)。一方、日本に近いアジア地域においても変形性股関節症を来す疾患としては、臼蓋形成不全症は多くない。Chiuらは、変形性股関節症を来した中国人の 72 股関節の内、臼蓋形成不全によるものが 5 股関節であったことを報告 (Int Orthop 1995)。Kimらは、変形性股関節症を来した韓国人の 82 股関節の内、大腿骨頭壊死症・大腿骨頸部骨折・一次性変形性股関節症がほとんどであることを報告しており、臼蓋形成不全によるものを報告していない (J Bone Joint Surg Br. 1992)。これらは、日本人の臼蓋形成不全症の頻度が他のアジア諸国に比較しても高い可能性を示唆している。

一方、ミトコンドリア DNA ハプログループは、ミトコンドリア DNA の多型の組み合わせによりグループ化されるもので、民族・人種間においてかなり大きな隔りがあるとされる。したがって、このハプログループ分布の解析により、人種間での特徴を表すことができる。我々は、これを用いて、日本人の臼蓋形成不全症の要因の 1 つとして民族的・人種的要因が推察できると考え、本研究において臼蓋形成不全症とミトコンドリア DNA ハプログループとの関連を解析・検討することとした。

## 2. 研究の目的

変形性股関節症を来す病態の中で、臼蓋形成不全症は日本人に比較的多い疾患とされている。発育性股関節形成不全 (先天性股関節脱臼) 治療後における臼蓋形成不全は、多くが自然に治癒していくため、成人の臼蓋形成不全症を説明しうる原因については解明されていないのが現状である。本研究では、臼蓋形成不全症が日本人に多いという民族的・人種的な特徴と臼蓋形成不全症の原因を

ミトコンドリア DNA ハプロタイプとの関連性から解析したものである。

## 3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院整形外科に通院あるいは入院している股関節疾患患者に対して、インフォームドコンセントを得たのちに血液検査によりミトコンドリア DNA ハプログループを決定した。このうち、臼蓋形成不全症および臼蓋形成不全症による二次性変形性股関節症発症患者のミトコンドリア DNA ハプログループの分布を解析した。

## 4. 研究成果

本研究を遂行するにあたり、研究代表者の所属機関である大阪大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則った講習会受講および申請を行い、研究許可を得た。その上で、ミトコンドリア DNA ハプログループ解析は、外部研究機関と検査委託契約書を締結し、施行した。

### 1 臼蓋形成不全症患者のミトコンドリア DNA ハプログループ

インフォームドコンセントが得られ、両股関節正面像にて臼蓋形成不全症を認める、20 歳以上 136 人のミトコンドリア DNA ハプログループを調査した。調査方法としては、Tanakaらの報告 (Genome Res. 2004) に基づいたマーカーにより、日本人における頻度 1%以上のグループを分類可能な検査方法を用いた。

136 人のミトコンドリア DNA ハプログループの詳細は以下のとおりであった。

ハプログループ A 15 人  
(A1a 4 人 A1a1a 3 人 含む)

ハプログループ B 22 人  
(B4a2 2 人 B4b1a1 2 人  
B4b1b 3 人 B4c1a 5 人  
B4c1c1 1 人 B4f 1 人 B5b1a 2 人  
B5b2 1 人 含む)

ハプログループ C 2 人

ハプログループ D 41 人  
(D4a 3 人 D4b1a 1 人 D4b2a 1 人  
D4b2b 5 人 D4d1a 4 人  
D4d2 1 人 D4e1 1 人 D4e2 6 人  
D4g 1 人 D4h 2 人 D4j 2 人  
D4n 3 人 D5a1 2 人 含む)

ハプログループ F 13 人  
(F1a1 5 人 F1b1a 3 人 含む)

ハプログループ G 18 人  
(G1a 4 人 G2a 9 人  
G2a1b 2 人 G4a 1 人 含む)

ハプログループ M 24 人  
(M7a1a 14 人 M8a2a 2 人  
M9a1 2 人 含む)  
ハプログループ N 3 人

ハプログループ Z 1 人

## 2 臼蓋形成不全症患者と日本人のミトコンドリア DNA ハプログループ分布の比較

日本人 1312 人を調査した Tanaka らの報告 (Genome Res. 2004) は日本人のミトコンドリア DNA ハプログループ分布を詳細に検討している。この報告をもとに、本研究の臼蓋形成不全症患者のその分布を日本人のそれと比較した。Tanaka らの報告によると、ミトコンドリア DNA ハプログループの割合は以下の通りとなっている。

ハプログループ A 6.85%  
ハプログループ B 13.26%  
ハプログループ C 0.46%  
ハプログループ D 37.49%  
ハプログループ F 5.34%  
ハプログループ G 6.86%  
ハプログループ M 18.99%  
ハプログループ N 6.7%  
ハプログループ Z 1.3%

これら割合より、1312 人中の各ハプログループの人数を計算したところ、次のような人数が考えられた。

ハプログループ A 90 人  
ハプログループ B 174 人  
ハプログループ C 6 人  
ハプログループ D 492 人  
ハプログループ F 70 人  
ハプログループ G 90 人  
ハプログループ M 249 人  
ハプログループ N 88 人  
ハプログループ Z 17 人

これらの数値を用いて、我々の得られたデータと比較検討を行った。

比較検討は 二乗検定にて行った。

期待値が 5 以下となるハプログループ C ならびに Z を除外した A・B・D・F・G・M・N について検定をおこなったところ、以下のよう結果を得た。

ハプログループ 本研究の実数値/期待値

ハプログループ A 15 / 10.3  
ハプログループ B 22 / 19.3  
ハプログループ D 41 / 52.4  
ハプログループ F 13 / 8.15  
ハプログループ G 18 / 10.6  
ハプログループ M 24 / 26.8  
ハプログループ N 3 / 8.94

二乗検定では、 $p = 0.0082$  と臼蓋形成不全

症患者のミトコンドリア DNA ハプログループの分布は日本人の分布と異なっていることが示唆された。

さらに、これらハプログループのうち、有意に異なる割合を示しているグループを見出すために、残差判定をおこなったところ、グループ D と N は日本人の分布より少なく、グループ G は多いことが示唆された。

## 臼蓋形成不全とミトコンドリア DNA ハプログループの関連についての考察

本研究とこれまで報告のある日本人のミトコンドリア DNA ハプログループ分布との比較にて、その分布に違いがあることが分かった。しかし、本研究での母集団数がこれまでの報告より 1 ケタ近く少ないため、信頼度を上げるためには、さらなる臼蓋形成不全症患者の解析が必要と考えられた。

また、この分布の違いが何を意味するかを解析するには、臼蓋形成不全症患者の X 線画像や出身地、家族歴など幅広い情報を組み合わせる必要があると思われる。

## 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 1 件)

Is hip dysplasia a common deformity in skeletally mature patients with hereditary multiple exostoses?  
Higuchi C, Sugano N, Yoshida K, Yoshikawa H.  
J Orthop Sci. 査読有 2016 May;21(3):323-6.  
doi: 10.1016/j.jos.2016.02.005.

[学会発表](計 1 件)

1 樋口周久、吉田清志、吉川秀樹  
多発性骨軟骨腫症患者の成長終了後の臼蓋形成不全、第 26 回日本小児整形外科学会、2015 年 12 月 4 日、岐阜市

2 樋口周久、吉田清志、菅野伸彦、吉川秀樹  
多発性骨軟骨腫症の臼蓋形成不全、第 88 回日本整形外科学会、2015 年 5 月 22 日、神戸市

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

菅野 伸彦 (SUGANO NOBUHIKO)  
大阪大学・医学系研究科 (研究院)・寄附講座教授  
研究者番号 : 70273620

(2)研究分担者

樋口 周久 (HIGUCHI CHIKAHISA)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪  
府立母子保健総合医療センター（研究  
所）・その他部局等・その他  
研究者番号： 40432421