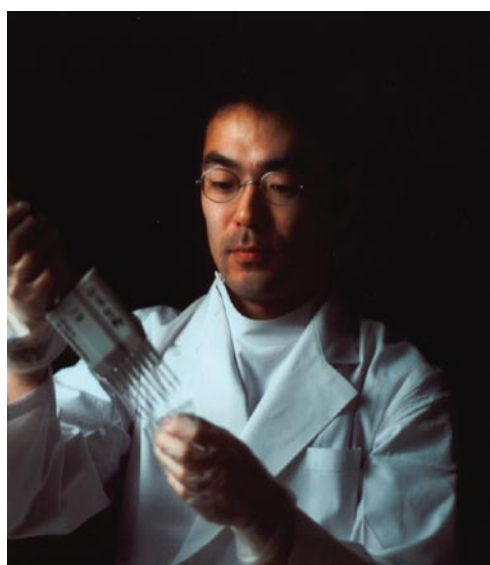
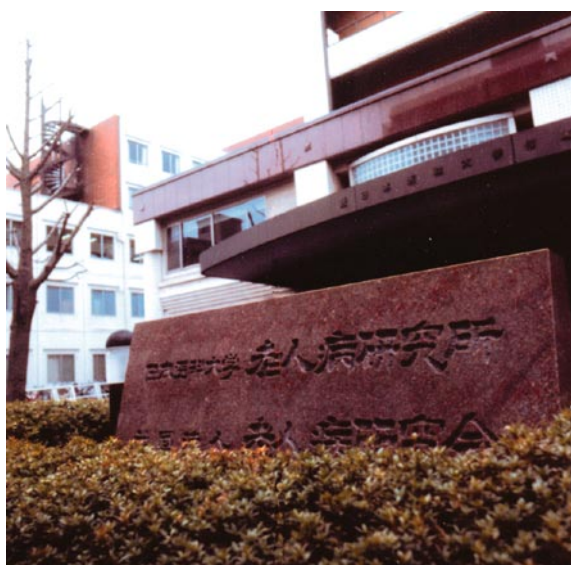


Genetic Analysis of Osteoporosis
by Systematic SNP Typing
体系的 SNP 解析に基づく骨粗鬆症の
発症に関する遺伝的要因の解明

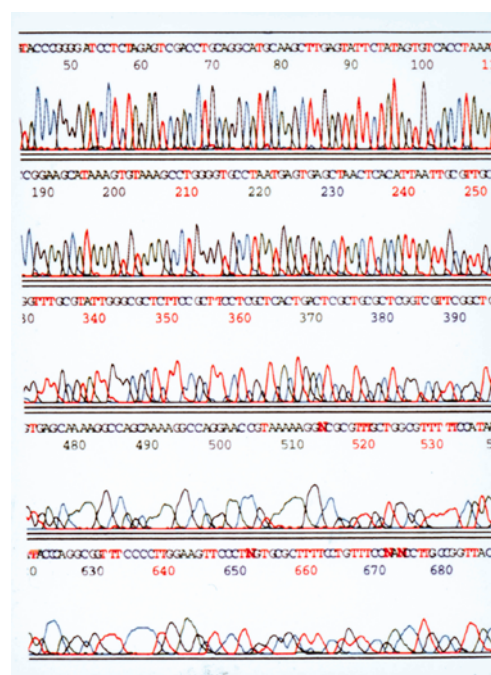
プロジェクトリーダー 江 見 充

日本医科大学 老人病研究所 教授



1. 研究の目的

骨粗鬆症は骨量の減少により骨の脆弱化が進み、骨折の危険性が増す疾患であり、急速かつ深刻な高齢化社会を迎える我が国においては、その成因解明、発症前診断、かつ新しい治療法の開発は急務である。骨粗鬆症の発症には複数の遺伝子の関与が示唆されており、疾患関連遺伝子を同定するためには、近年、進歩の著しい遺伝子多型のゲノムワイドな体系的解析が有力な手段となる。本研究はゲノム上の数万種類の多型マーカー（特に SNP=1塩基多型マーカー）を用いることにより、骨量減少機序、骨粗鬆症の発症、進展および種々の薬剤感受性に関与する遺伝子を探索し、早期の予防、治療へ用いることを目的とする。また、骨粗鬆症の発症要因の解明においては、複数の遺伝因子を体系的に検索するとともに栄養因子を含めた環境因子の臨床疫学的検討も並行して行なう必要がある。特に、各々の遺伝因子が、加齢に伴う骨量変化のうち、(1) 最大骨量の決定に関わるか、(2) 骨量減少速度に関わるか、(3) 骨粗鬆症の種々の薬物療法への反応性に関わるか、を調べるとともに (4) 遺伝子多型による発症高リスク群の予知、(5) 遺伝子多型による治療効果予測法の開発を行なう。



2. 研究の内容

- 1) 骨粗鬆症患者数百人分に相当するDNAを収集し、それら患者の詳細な臨床資料のデータベースを構築する。これに基づき患者を退行性骨粗鬆症、妊娠後骨粗鬆症、内分泌性骨粗鬆症などの病型に分類して解析する。
- 2) 骨粗鬆症患者数百人分のゲノムDNAを調製するとともに、身体検査、血液検査、二重X線吸収測定法（DXA法）を主とする骨密度測定の実施データベース化を行い、ヒト染色体上の一塩基多型マーカー（SNP）によるタイピングを進める。骨粗鬆症の診断は、日本骨代謝学会による「原発性骨粗鬆症の診断基準」に基づき行う。日本医科大学倫理委員会の承認を得たインフォームドコンセントに十分な配慮を行う。
- 3) ヒトゲノム全領域からのSNPの開発を進めている理化学研究所遺伝子多型解析センターの協力により、骨粗鬆症患者群と対照する標準日本人集団との各SNPのタイピングを体系的に行い、これら集団におけるSNPの多型頻度を用いて症例対照関連性解析により比較検討することにより、骨粗鬆症発症および骨量減少機序に関わる複数の感受性遺伝子の推定存在領域を染色体上に限局化する。
- 4) 限局化された候補染色体領域上のSNPマーカーを多数同定し、患者・対照群のタイピングを詳細なヒトゲノム遺伝的地図情報に基づき行い、連鎖不平衡マッピング法を併用することにより、複数の感受性遺伝子の存在部位を各々数cM以内のゲノム領域に特定する。また、並行して収集している姉妹対例を対象に、候補染色体領域のマイクロサテライトマーカーのタイピングにより同胞対連鎖解析を行い、感受性遺伝子領域の特定に用いる。
- 5) 候補ゲノム領域の正確な物理的地図情報に基づき詳細なSNP解析を進めるとともに、同胞対連鎖解析および領域内候補遺伝子の特定を進め、候補遺伝子の翻訳領域および転写調節領域上から機能に関わると考えられる遺伝子多型（cSNP）を多数同定し、それらを用いた症例対照関連性解析および遺伝子変異解析により、複数の疾患感受性遺伝子を同定する。
- 6) 疾患感受性を規定する遺伝子多型・変異をベクター上に構築、細胞に導入することにより、多型・変異の骨代謝における機能的意義を明確にするとともに遺伝子多型に基づく骨粗鬆症発症高リスク群の予知法の開発および種々の薬物療法への反応性の予測法、治療効果予測法の開発と新規ドラッグターゲットの開発を行う。

3. 研究の体制

期 間：2000年6月～2005年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー：1名、研究協力者：9名

実施場所：日本医科大学老人病研究所

