

PRESS RELEASE

 2026年3月31日
 理化学研究所、九州大学
 静岡県立総合病院、静岡県立大学

発育性股関節形成不全に関わる遺伝子座を同定

—世界最大規模のゲノム解析による遺伝因子の解明—

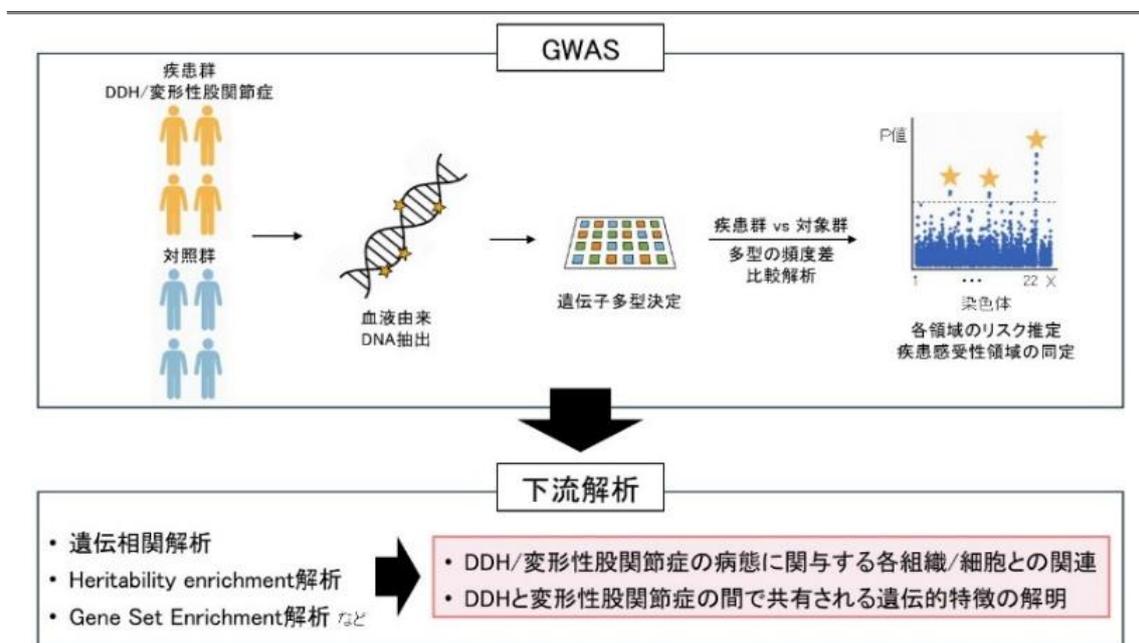
概要

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チームの吉野宗一郎客員研究員（九州大学大学院医学研究院整形外科学分野助教）、寺尾知可史チームディレクター（静岡県立総合病院免疫研究部長、静岡県立大学特任教授）、骨関節疾患研究チーム（研究当時）の池川志郎チームリーダー（研究当時）、九州大学大学院医学研究院整形外科学分野の中島康晴教授（同大学病院整形外科教授）、同大学病院リハビリテーション科の山口亮介助教らの共同研究グループは、大規模な全ゲノム関連解析（GWAS）^[1]を行い、発育性股関節形成不全（Developmental Dysplasia of the Hip：DDH）とこれに続発する変形性股関節症（Hip Osteoarthritis：OA）の発症に関わるゲノム上の新しい疾患感受性領域（遺伝子座）^[2]を同定しました。

本研究成果は、DDHやOAの病態のさらなる解明と、新しい治療法や予防法の開発に貢献すると期待されます。

今回、共同研究グループは、合計で1,085人の日本人DDH患者と、770人のイギリス人DDH患者の両ゲノムデータを利用して、DDHとしては世界最大規模のGWASメタ解析^[3]やサブグループ解析^[4]を行い、合計9個の疾患感受性領域（うち7個は新規）を同定しました。さらに、OAGWAS国際メタ解析^[5]の公開データを用いてOAとDDHのメタ解析や相関解析を行い、両者で共有された遺伝因子が存在する一方で、異なる遺伝的基盤が存在することを明らかにしました。

本研究は、科学雑誌『*Bone Research*』オンライン版（3月31日付：日本時間3月31日）に掲載されました。



本研究の全体図

背景

変形性股関節症（OA）は、股関節の軟骨が傷んで摩耗し、痛みや歩行障害などの股関節機能障害を引き起こします。その原因として遺伝的要因や環境要因が示唆されていますが、その詳細はいまだ不明です。また、发育性股関節形成不全（DDH）は、乳児期の股関節脱臼から成長期、成人期の寛骨臼形成不全（かんこつきゅうけいせいふぜん）を包括する一連の股関節形態異常で、小児期に歩容異常（ほよういじょう）、運動障害などを引き起こし、若年期から OA の誘因となります。日本では OA 患者の 7 割以上が寛骨臼形成不全などの DDH を基盤としているため特に重要視されています^{注1)}（図 1）。DDH の発生機序もいまだ不明ですが、股関節疾患の家族歴を有することが強い危険因子であると広く知られており、遺伝的素因が関連した多因子疾患であると考えられています^{注2)}。これまでにいくつかの遺伝子多型^[6]がリスク因子として報告されていますが^{注3, 4)}、世界的にも全ゲノムレベルで網羅的に解析された報告は限られているのが現状です。

そこで、共同研究グループでは、規模を拡大した GWAS を行うことで DDH の治療、予防につながる新しい疾患感受性領域（遺伝子座）を発見すること、さらには遺伝統計学的な切り口から DDH と OA の病態解明につながる新しい知見を得ることを目的として本研究を行いました。

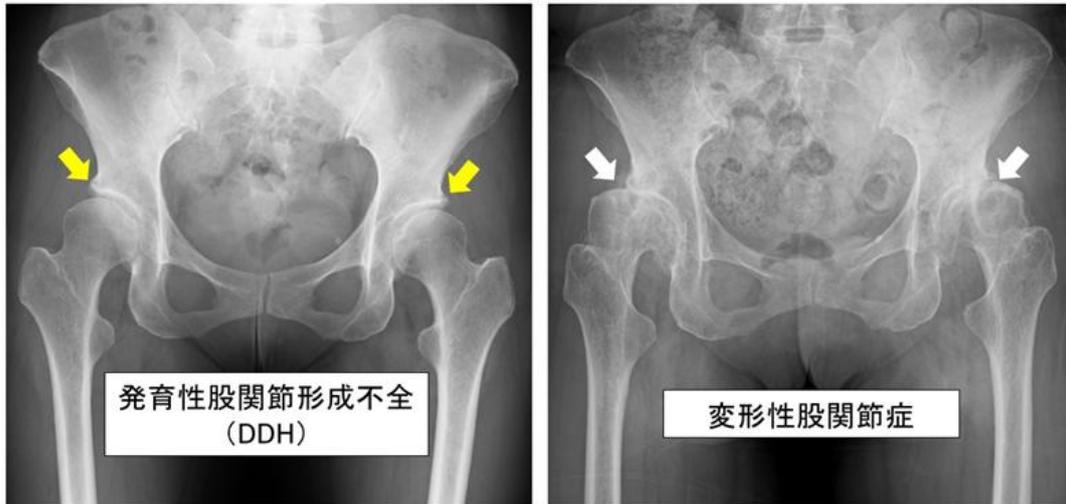


図 1 发育性股関節形成不全（DDH）および変形性股関節症（OA）の画像所見

DDH（左）および OA（右）のレントゲン画像。股関節を形成する骨盤側の被覆（寛骨臼）が浅く（黄色矢印）、結果的に軟骨の摩耗により関節の隙間が消失し（白矢印）OA を来す。

注 1) Life course epidemiology of hip osteoarthritis in Japan: A multicenter, cross-sectional study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 106, 966-975 (2024).

注 2) Family history of developmental dysplasia of the hip is a risk factor for the progression of hip osteoarthritis. *J. Arthroplasty* 39, 393-397.e1 (2024).

注 3) Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with GDF5. *Commun. Biol.* 1, 56 (2018).

注 4) COL11A1 is associated with developmental dysplasia of the hip and secondary osteoarthritis in the HUNT study. *Osteoarthr. Cartil.* Open 6, 100424 (2023).

研究手法と成果

共同研究グループは、異なる時期に募集した三つのコホート^[7]の計 1,085 人の DDH 患者を含む日本人 25,085 人を対象として、世界最大規模の DDH GWAS メタ解析^[5]を行いました。さらにイギリス人の DDH 患者 770 人と健常者 9,965 人を用いた GWAS も加えた計 1,855 人の DDH 患者を含む国際メタ解析も実施しました。まず、DDH 患者の血液検体から DNA を抽出し、ジェノタイピング^[8]を行ったのち、サンプル、一塩基多型（SNP）^[6]の質を評価し、基準を満たした質の高いサンプル、SNP を選別しました。その後、理研の研究チームが独自に開発した高精度の参照配列^[9]を用いてインピュテーション法^[10]を行い、解析対象の SNP 情報を増やしました。各コホートで GWAS を行った後、メタ解析でコホートデータを統合し、ゲノム上の疾患感受性領域（遺伝子座）を探索しました。

その結果、DDH GWAS（サブグループ解析を含む）ではゲノムワイド有意水準^[11]を満たす合計九つの疾患感受性領域（COL11A2、CALN1、TRPM7、VEGF-C、FOXC1、SMC2、SLC38A4、COL11A1、GDF5）を発見し、うち七つ（COL11A2、CALN1、TRPM7、VEGF-C、FOXC1、SMC2、SLC38A4）は新しい領域で、COL11A1、COL11A2、GDF5 など軟骨代謝と関連する候補感受性遺伝子（疾患に関与する遺伝子）を含んでいました。また、股関節脱臼の有無で日本人 DDH 患者を分けたサブタイプ別（脱臼なし：788 人、脱臼あり：297 人）の GWAS

結果を用いて両者の遺伝相関^[12]を算出すると、相関係数^[12]は 0.996 であり、両者が非常に高い相関関係にあることが示唆されました。

続いて、GWAS 結果を基に 3 種類の下流解析を行いました。まず、多遺伝因子^[13]によって決定される疾患のメカニズムを評価するために Heritability Enrichment 解析^[14]を行いました。解析の結果、同定された領域が結合組織・骨組織に関連した遺伝子へ有意に集積しており、さらに、軟骨細胞の遺伝子発現の調節に影響する領域に関連した遺伝子への集積傾向を認めました。

また、GO コンソーシアム^[15]が行った欧米人 OA 患者 36,445 人を用いた GWAS 結果^{注5)}を統合し、メタ解析を行った結果、疾患感受性領域として 45 カ所が同定され、そのうち 5 カ所 (*SLC38A4*, *LTBP1*, *BOK*, *ERC2*, *ITGA2*) は未報告でした。これらは、日本人と欧米人で共有される遺伝的要素として同定されたと考えられます。また、日本人 DDH GWAS、イギリス人 DDH GWAS、欧米人 OA GWAS の結果を用いてそれぞれの間の遺伝相関を算出すると、日本人 DDH とイギリス人 DDH の間では非常に高い相関が示された一方で、欧米人 OA と DDH の間の遺伝相関は中等度であり、OA と DDH の間では共有されない遺伝的基盤も存在することが示唆されました (図 2)。

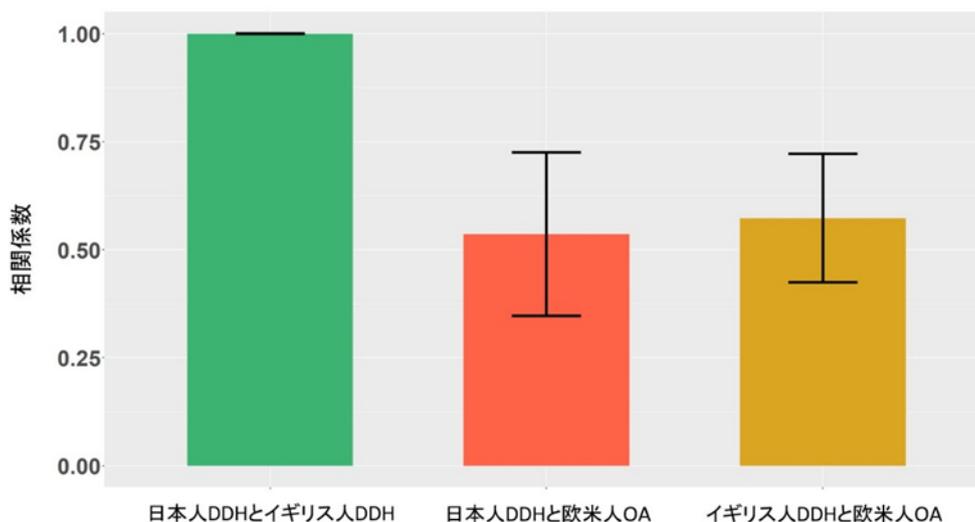


図 2 发育性股関節形成不全 (DDH) と変形性股関節症 (OA) の遺伝相関

日本人 DDH とイギリス人 DDH は非常に類似した遺伝的背景を有する (緑)。一方、日本人 DDH と欧米人 OA (だいたい)、イギリス人 DDH と欧米人 OA (黄) の間の類似性は中等度であった。エラーバーは標準誤差。左のグラフでは誤差がほとんどないことを示している。

最後に、今回同定した疾患感受性領域の機能的意義を探索するため、Gene Set Enrichment 解析^[16]を行いました。その結果、複数の遺伝子において、軟骨細胞外マトリックス (構造体) を構成するコラーゲンに関連したパスウェイ^[17]、特に *COL11A1/2* を含むコラーゲン XI 三量体^[18]および線維性コラーゲン三量体に有意な集積が認められました。これらのコラーゲンは、関節軟骨の構造維持および力学的特性の制御に重要な役割を果たすことが知られています。本研究で同定された疾患感受性領域が、DDH および OA の病態形成に機能的に関与している

可能性を示唆する結果と考えられます。これらの結果からも、今回同定した疾患感受性領域が、機能的にも真の原因となる SNP であると推定されます。

注 5) Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell* 184, 4784–4818.e17 (2021).

今後の期待

今回の研究では、DDH および OA の疾患感受性領域（遺伝子座）を同定しました。また、異なる祖先の系統を有する人々の間で共有された遺伝子構造を明らかにし、DDH の病態に関わる各組織との多遺伝子的な背景を示しました。

今後は DDH との関連が明らかになった遺伝子変異・各組織を介した発症メカニズムを解明することで、DDH やこれに続発する OA に対する新しい治療法や予防法の開発に貢献できるものと期待されます。

論文情報

<タイトル>

Genetic Study Identifies Novel Genes in Developmental Dysplasia of the Hip

<著者名>

Soichiro Yoshino, Shibo Chen, Ryosuke Yamaguchi, Taishi Kurakazu, Konstantinos Hatzikotoulas, Yoshinao Koike, Daisuke Inoue, Yusuke Kohno, Kan Sasaki, Hyonmin Choe, Shoji Baba, Toshihiko Hara, Juji Ito, Yaichiro Okuzu, Kyohei Shiimoto, Tomoyuki Nakamura, Gaku Koyano, Tomohiro Shimizu, Koichi Kinoshita, Eiji Takahashi, Takeshi Utsunomiya, Daisuke Hara, Taishi Sato, Shinya Kawahara, Ayumi Kaneuji, Takuaki Yamamoto, Daisuke Takahashi, Tetsuya Jinno, Tsutomu Kawano, Koji Goto, Michiaki Takagi, Taro Mawatari, Yutaka Inaba, Tetsuro Nakamura, Tamon Kabata, Satoshi Hamai, Goro Motomura, Lorraine Southam, J Mark Wilkinson, Eleftheria Zeggini, Shiro Ikegawa, Yasuharu Nakashima, Chikashi Terao

<雑誌>

Bone Research

<DOI>

10.1038/s41413-026-00514-8

補足説明

[1] 全ゲノム関連解析（GWAS）

疾患感受性領域（[2]参照）を見つける方法の一つ。ヒトのゲノム全体を網羅する遺伝子多型（[6]参照）を用いて、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検定する方法。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。GWAS は Genome-Wide Association Study の略。

[2] 疾患感受性領域（遺伝子座）

疾患の発症に関連している染色体上の領域のこと。

[3] メタ解析

独立して行われた複数の研究の統計解析結果を合算する統計学的手法。

[4] サブグループ解析

診療現場においては、DDH は乳児期の股関節脱臼から成人期の寛骨臼形成不全を包括する一連の股関節形態異常とされる。股関節脱臼と寛骨臼形成不全が一連の形態異常であればこれらの遺伝的基盤は類似するはずという前提で、これを確かめるべく股関節脱臼と寛骨臼形成不全をそれぞれサブグループとして定義した解析も行った。

[5] OA GWAS 国際メタ解析、DDH GWAS メタ解析

注 5 で示した変形性股関節症（OA）に関する研究の統計解析結果や、注 3 で示した発育性股関節形成不全（DDH）に関する研究の統計解析結果を用いて行ったメタ解析のこと。

[6] 遺伝子多型、一塩基多型（SNP）

ヒトゲノムは 30 億塩基対の DNA から成るが、個々人を比較するとそのうちの 0.1% の塩基配列に違いがある。これを遺伝子多型という。このうち、一つの塩基が他の塩基に置き換わるという多様性が見られ、これを一塩基多型（SNP）という。SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。

[7] コホート

研究の対象とする、患者または健常者などの集団のこと。

[8] ジェノタイピング

プローブと呼ばれる塩基を検出するための DNA 断片が、チップ上に高密度に敷き詰められた SNP アレイを用いて、SNP の塩基情報を解析する手法。

[9] 参照配列

全ゲノム領域の遺伝子多型の遺伝子型を推測する（インプューション法、[10]参照）際に用いる、DNA 全ゲノムシーケンスデータを基にした配列のこと。

[10] インプューション法

DNA マイクロアレイで一部の遺伝子多型を測定した後に、そこで得られた遺伝型を用いて実験的には測定していない遺伝子多型を推定し、補完する遺伝統計学的手法。参照配列として、1,000 ゲノムプロジェクトで解明された配列が世界的に用いられているが、今回は日本人の全ゲノムシーケンスデータの参照配列を用いた。

[11] ゲノムワイド有意水準

GWAS において、通常の有意水準である 0.05 を 100 万で割り、 5.0×10^{-8} 未満という厳しい判定基準を採用し、間違っても有意であるという判定をしないように設定した独自の水準。

[12] 遺伝相関、相関係数

遺伝相関とは、二つの病気や特徴が、どの程度共通の遺伝的要因によって影響を受けているかを数値で表した指標。相関係数は 0 から 1 の範囲で示され、0 は「遺伝的な共通性がほとんどない」こと、1 は「ほぼ同じ遺伝的背景を持つ」ことを意味する。

本研究で得られた相関係数 0.996 は、脱臼の有無によらず、股関節形成不全がほぼ同一の遺伝的基盤を持つことを示唆している。

[13] 多遺伝因子

一つの遺伝子ではなく、複数の遺伝子が組み合わさって病気のなりやすさに影響すること。

[14] Heritability Enrichment 解析

細胞や組織におけるエピゲノム情報を活用し、疾患と相関関係のある組織および細胞種を特定する手法。エピゲノムとは、DNA の配列を変えずに、遺伝子の働き方を調節する仕組み。

[15] GO コンソーシアム

変形性関節症のゲノム解析のための国際コンソーシアム。ドイツのエレフセリア・ゼギニ博士を中心に 2017 年に発足した。主に北・西ヨーロッパの研究機関の研究者で構成されている。アジアからは理研生命医科学研究センター骨関節疾患研究チームが 2018 年に初めて参加した。GO は Genetics of Osteoarthritis の略。

[16] Gene Set Enrichment 解析

GWAS の結果に基づいて、遺伝子にスコアを付け、スコアが高い遺伝子が特定の機能を持った遺伝子に集積しているか調べる解析手法。

[17] パスウェイ

細胞の中で複数の遺伝子やタンパク質が連携して働く、一連の仕組みや流れ。

[18] 三量体

三つのタンパク質分子が結合して一つの機能的な構造を形成した状態。コラーゲンでは 3 本の分子が束になって組織の強度や弾力性を支える構造を形成する。

共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

チームディレクター 寺尾知可史 (テラオ・チカシ)

(静岡県立総合病院 臨床研究部 免疫研究部長、静岡県立大学 薬学部 ゲノム病態解析分野 特任教授)

客員研究員 吉野宗一郎 (ヨシノ・ソウイチロウ)

(九州大学 大学院医学研究院 整形外科学分野 助教)

骨関節疾患研究チーム (研究当時)

チームリーダー (研究当時) 池川志郎 (イケガワ・シロウ)

(現 ゲノム解析応用研究チーム 客員主管研究員)

九州大学

大学院医学研究院 整形外科学分野

教授 中島康晴 (ナカシマ・ヤスハル)

(九州大学病院 整形外科 教授)

大学院医学系学府 医学専攻

大学院生 倉員太志 (クラカズ・タイシ)
 (理研 生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム 研修生)

九州大学病院 リハビリテーション科

助教 山口亮介 (ヤマグチ・リョウスケ)

日本変形性股関節症コンソーシアム (各所属は研究当時)

九州大学病院整形外科 (中島康晴、本村悟朗、濱井敏、川原慎也、佐藤太志、原大介、山口亮介、宇都宮健、吉野宗一郎、倉員太志)、北海道大学整形外科 (高橋大介、清水智弘、小池良直)、金沢大学整形外科 (加畑多文、井上大輔)、JCHO 九州病院整形外科 (中村哲郎、河野裕介)、山形済生病院整形外科 (佐々木幹)、横浜市立大学整形外科 (稲葉裕、崔賢民)、浜の町病院整形外科 (馬渡太郎、馬場省次)、飯塚病院整形外科 (原俊彦)、山形大学整形外科 (高木理彰、伊藤重治)、京都大学整形外科 (奥津弥一郎)、九州労災病院整形外科 (河野勤、塩本喬平)、福岡市立こども病院整形外科 (中村幸之)、獨協医科大学埼玉医療センター整形外科 (神野哲也、小谷野岳)、福岡大学整形外科 (山本卓明、木下浩一)、金沢医科大学整形外科 (兼氏歩、高橋詠二)、近畿大学整形外科 (後藤公志)

研究支援

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業基盤研究 (A) 「エンハンサーの遺伝的発現制御の解明による免疫疾患解析 (研究代表者: 寺尾知可史、JP20H00462)」、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「シングルセル統合ゲノミクス解析が解き明かす強皮症の病態基盤の開発 (研究代表者: 寺尾知可史、JP21ek0109555)」、同ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム「先天的/後天的構造多型に着目した免疫/精神疾患病態解明に関する研究開発 (研究代表者: 寺尾知可史、JP21tm0424220)」「炎症性関節炎の統合ゲノミクス解析 (研究代表者: 寺尾知可史、JP23tm0424225)」、同革新的がん医療実用化研究事業「体細胞モザイクのがん発症および予後因子としての意義解明の開発 (研究代表者: 寺尾知可史、JP21ck0106642)」、同免疫アレルギー疾患実用化研究事業「先天的・後天的ゲノム情報と臨床情報を用いた関節リウマチの層別化基盤の構築 (研究代表者: 寺尾知可史、JP23ek0410114)」、日本リウマチ学会 (JCR) 次世代基礎研究推進プログラム研究助成「脊椎関節炎解析の基盤となる日本人の組織特異的遺伝子発現とエンハンサーマップの構築 (研究代表者: 寺尾知可史)」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

チームディレクター 寺尾知可史 (テラオ・チカシ)

(静岡県立総合病院 免疫研究部長、静岡県立大学 特任教授)

客員研究員 吉野宗一郎 (ヨシノ・ソウイチロウ)

(九州大学 大学院医学研究院 整形外科学分野 助教)

骨関節疾患研究チーム (研究当時)

チームリーダー（研究当時） 池川志郎 （イケガワ・シロウ）

九州大学 大学院医学研究院 整形外科学分野
教授 中島康晴 （ナカシマ・ヤスハル）
（九州大学病院 整形外科 教授）

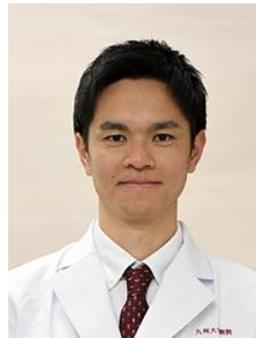
九州大学病院 リハビリテーション科
助教 山口亮介 （ヤマグチ・リョウスケ）



寺尾知可史



山口亮介



吉野宗一郎

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当
Tel: 050-3495-0247
Email: ex-press@ml.riken.jp

九州大学 広報課
Tel: 092-802-2130
Email: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

静岡県立総合病院 総務課人材・広報国際係
Tel: 054-247-6111
Email: sougou-soumu@shizuoka-pho.jp

静岡県立大学 教育研究推進部 広報・企画室
Tel: 054-264-5130 FAX: 054-264-5099
Email: koho@u-shizuoka-ken.ac.jp
