The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	変形性関節症を高発する変異マウス(HT)における原因遺伝子のマッピング
Author(s)	岩佐, 孝
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41281
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 71 】

氏　　名	岩佐　孝（いわさ　たかし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14163　号
学位授与年月日	平成10年10月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**変形性関節症を高発する変異マウス（HT）における原因遺伝子のマッピング**
論文審査委員	（主査） 教授　野村　大成 （副査） 教授　越智　隆弘　　教授　黒川　信夫

論文内容の要旨

〔目　的〕

変形性関節症(OA)は種々の関節障害の中でも最も一般的な疾患であり，あらゆる脊椎動物に見られる疾患である。特に起立歩行をするヒトは，関節に不均衡の強い機能的負荷が加わり，関節軟骨の磨耗を誘引しやすい。また，加齢，肥満等によって発症および症状が促進され，疼痛等により生活活動に大きな制限が加わるため，その治療と原因究明が重要になっている。

OAの基礎研究のためには，モデルとなる実験動物が重要であるが，これまで，適切なものに乏しかった。1978年，野村は英国より導入した変異マウスHTが，X線診断上加齢とともに関節の強度の変形と強直を来すことを発見した。しかも，HTマウスを近交化することによりその病態は100%子孫に遺伝することがわかった。

本研究の目的は，HTマウスにおいてOA発症を原因づける遺伝子を同定し，遺伝子座を決定するとともに，新しいOA研究モデルを確立することである。

〔方法および結果〕

1）OAのX線所見と病理像

HTマウスは，年齢毎に，また他の系統のマウスは生後約12カ月で，炭酸ガスにて屠殺し，軟X線撮影装置(Sofron SRO-M50，総研，東京)（50 mA，25 KVp)で骨撮影を行った。フィルムは，顕微X線撮影に使用するコンタクトフィルムCS100E（コニカ，東京）を用いた。撮影フィルムは自動現像装置（Fuji Graphic Processor FG360F，富士フィルム，東京）にて現像した。変形性関節症の診断の基準として，左右膝関節の変形をX線フィルムで観察し，関節腔の狭小，象牙質化，骨増殖（osteophyte)，関節腔内化骨体，関節の変形の程度をもとにGrade 1（正常)，Grade 2とGrade 3に分類した。また脱灰後骨顕微鏡標本を作製し，H.E.染色，Safranin O染色を行い，組織病理学的観察を行った。正常マウスでは，平滑な関節面を有しているのに対し，HTマウスでは，関節腔の狭小，関節面の不規則性を呈し，一部，骨増殖体が認められた(Grade 2)。また，12ケ月を越えると関節内化骨や著しい関節の変形を示した(Grade

3)。組織像を見ても，著しい関節内化骨と変形を呈していた。

2）HT マウスにおける OA 発症の年齢依存性

HT マウスには，生後12ケ月で全例に両側膝関節に Grade 2 以上の所見が存在した。また，HT マウスは12ケ月齢を過ぎると世代に関係なく全例 OA を発症した。この様な OA 所見は，他の近交系マウス系統では12ケ月齢において全く観察されなかった。

3）OA の遺伝性と OA 発症遺伝子の同定

HT マウスと C3H/HeJ, C57BL/6J および ROP/Le との交配を行った。交配に際し HT マウスの雌雄両方を用いたが，いずれにおいても，F_1 マウスは12ケ月齢では全く OA を発症していないことより，HT マウスに見られる OA は，常染色体劣性遺伝によるものと断定した。また，F_1 マウスを HT マウスに Back-cross して得られた仔マウスの約半数が OA を発症したことより，1つの劣性遺伝子に支配されていることが判明した。C57BL/6J との Cross-back-cross 交配によって得られた仔マウスのうち *bp* を発現しているマウスが高頻度（86.7～87.5%）に OA を発症していることより，第2染色体の *bp* 遺伝子の近傍に *oa* 遺伝子が存在することがわかった。

従って，第2染色体に新たにマーカー遺伝子（*Ra*）をもつ ROP/Le を用い，Linkage test を行った。ROPHTF$_1$ と HT との交配より発生した仔の分配表より，*oa* 遺伝子は *pa* と *bp* の間に存在する劣性遺伝子で，*pa*-*oa* 間の recombination は12.7%，*oa*-*bp* 間は7.8%であることがわかった。Kosambi の式より *oa* は *pa* の遠位13.0 cM，*bp* の近位7.9 cM にマッピングされた。

当初，*bp* 遺伝子との関連が強いため，同一遺伝子でないかと疑ったが，かなりの頻度で recombinant が得られたことより，*oa* 遺伝子は *bp* 遺伝子の近傍にある新たな遺伝子であることが判明した。近交化を行った当初のマウスにも，X線フィルム上すでに OA が見られることより，本遺伝子は，近交化する以前に存在していたもので，空輸中，あるいは，近交化の過程で新たに発生した突然変異ではないと思われる。*oa* 遺伝子をもつ HT マウスには，X線フィルム上，膝関節の亜脱臼が認められる。不均衡な関節負荷を来すことから *oa* 発症の原因の1つとなっているものと思われる。

〔総　括〕

1．英国より導入した生殖細胞突然変異検出系マウス HT の近交化を行っている過程で，HT マウスは生後12ケ月齢までに変形性関節症（OA）を100%発症することを発見した。
2．OA 高発の原因遺伝子は常染色体劣性の新たな遺伝子であり Linkage analysis により，第2染色体 *pa*（pallid）と *bp*（brachypodism）の間にあり，*pa* より13.0 cM 遠位，*bp* より7.9 cM 近位にマッピングされた。
3．遺伝的に OA を高発するモデルマウスの発見により今後，OA 発症遺伝的素因と加齢，生活様式等の環境因子の相関の解明と，OA 発症の予防・治療の研究に貢献するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

変形性関節症(OA)は種々の関節障害の中でも最も一般的な疾患であり，あらゆる脊椎動物に見られる疾患である。特に起立歩行をするヒトは，関節に不均衡の強い機能的負荷が加わり，加齢，肥満等によって発症および症状が促進され，疼痛等により生活活動に大きな制限が加わるため，その治療と原因究明が重要になっている。

OA の基礎研究のためには，モデルとなる実験動物が重要であるが，これまで，適切なものに乏しかった。1978年，野村は M. Lyon 博士より供与された生殖細胞突然変異検出系マウス HT の近交化を行っている過程で，HT マウスは生後12ケ月齢までに OA を100%発症することを発見した。

本研究は，HT マウスにおいて OA 発症の経過とその遺伝性について研究し，原因遺伝子を同定し，遺伝子座を決定するとともに，新しい OA 研究モデルの確立を目指した。

その結果，通常の近交系マウス，野生マウス等では，12ケ月齢で OA を発症するマウスはなく，C57BL/6J，C3H/HeJ など正常マウスとの交配より，OA 高発の原因遺伝子は常染色体劣性の新たな遺伝子であることがわかり，この新遺伝子を“*oa*”と名付けた。また，ROP/Le との Linkage analysis により，この遺伝子は第 2 染色体 *pa*（pallid）と *bp*（brachypodism）の間にあり，*pa* より13.0 cM 遠位，*bp* より7.9 cM 近位にマッピングされた。

遺伝的に OA を高発するモデルマウスの発見により今後，OA 発症の遺伝的素因と加齢，生活様式等の環境因子の相関の解明と，OA 発症の予防・治療の研究に大きく貢献するものと思われ，学位の授与に値するものと認める。