

表1 骨粗鬆症の危険因子

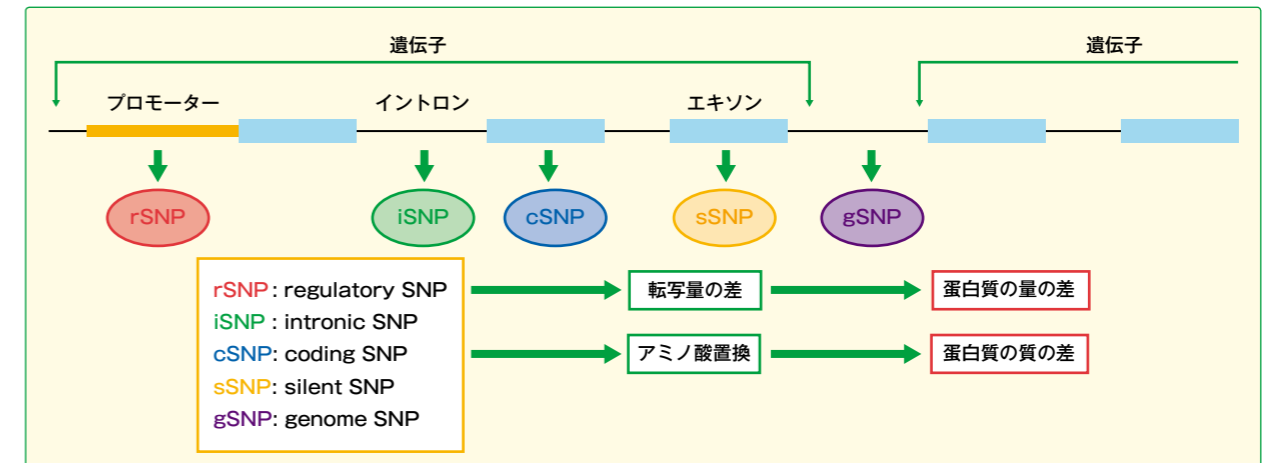
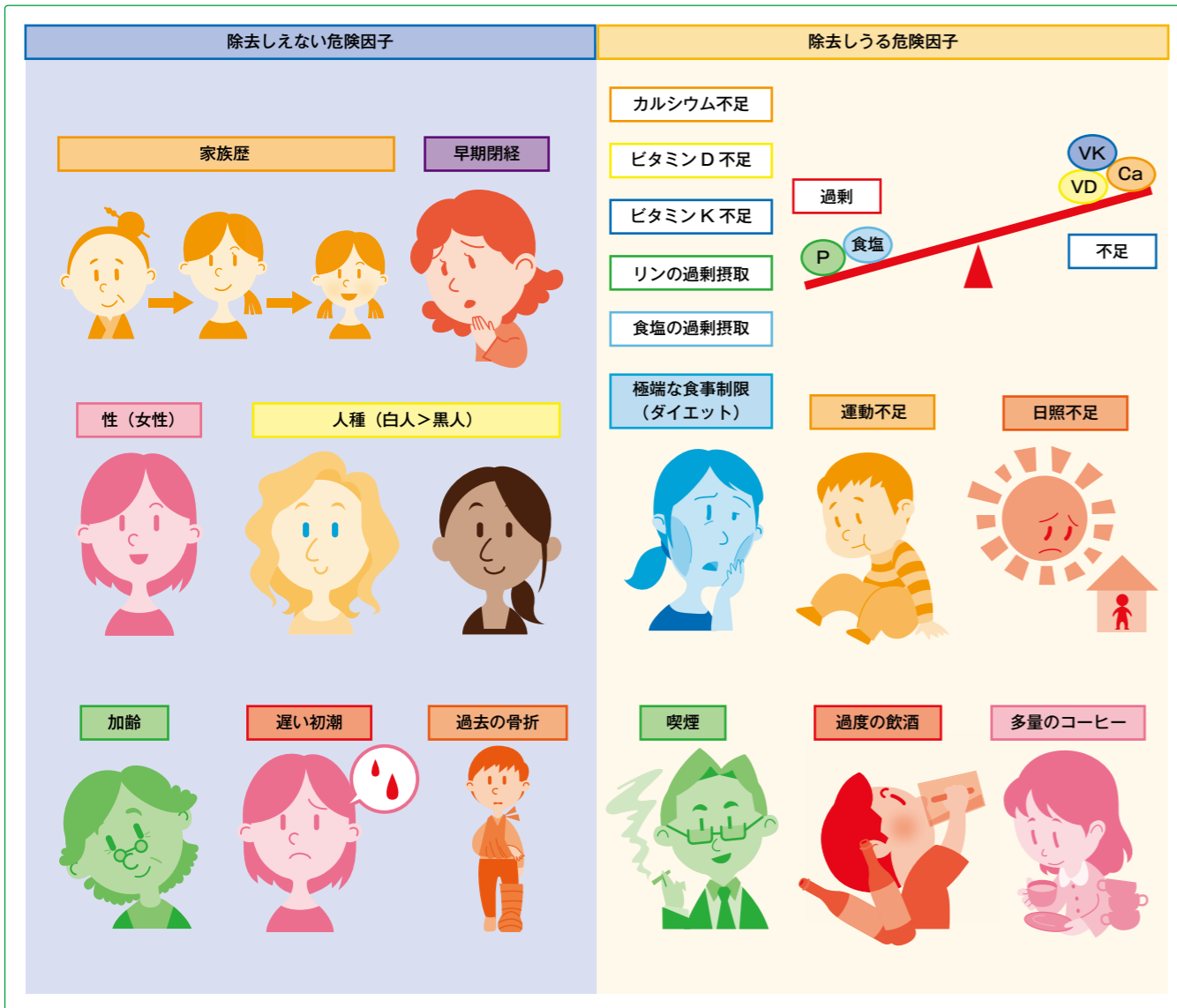


図2 一塩基多型性(single nucleotide polymorphisms ; SNPs)の分類

では、一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms ; SNPs) が最もよく用いられている (図2)。なかでも、調節性SNP (regulatory SNP ; rSNP) とコーディングSNP (coding SNP ; cSNP) は、生物学的多様性に直接結びつく可能性がある。

これまで多数の候補遺伝子が検討され、報告されてきた。しかし、結果の再現性に乏しいことやそれぞれの多型性の骨量決定における寄与度が低いこと、生物学的意義が不明である多型性がほとんどあること、生活習慣因子などの交絡が無視できないことなど、課題は多い⁶⁾。一方、ゲノム全体について充実してきた多型性情報、とくにSNPsの情報をもとに、骨量と相関する遺伝子をスクリーニングすることも進められてきた⁷⁾。

(lipoprotein receptor-related protein family) は細胞表面に存在し、脂質代謝、レチノイドの取り込み、神経細胞の移動など、さまざまな生物学的プロセスにかかわっている (図3)。このファミリーに属する遺伝子の半数にアポリポ蛋白質E (apolipoprotein E) が結合する¹⁰⁾。LRP5の重要な機能のひとつは、Wnt蛋白質のシグナル伝達調節である。Wnt蛋白質が、細胞膜上に埋め込まれているfrizzled蛋白質を介して細胞内シグナルを伝達するためには、LRP5の存在が必要とされている。LRP5は骨以外の組織でも発現していることが確認されている。しかし、その変異が骨芽細胞におけるWntシグナルの伝達を阻害することが、骨芽細胞の機能低下に結びつくことで、病的骨量減少を含むOPPGがもたらされると考えられる。

常染色体性優性遺伝子形式を持つ高骨密度者を有する家系について、連鎖解析が行われ、この遺伝子の別の変異が骨粗鬆症の病態とは逆の高骨密度を生ずることが判明した。これらの高骨密度を有する者すべてが口腔内外骨症 (torus palatinus) を持っている⁹⁾。さらに、この変異を持つLRP5蛋白質は、そのアンタゴニストであるDickkopf (Dkk) ファミリーの蛋白質によってコントロールされなくなり、この変異によってWntによる骨形成シグナルが増強されることが想定されている。

LRP5遺伝子が骨量決定における主要効果遺伝子のひとつであることが示唆され、さらにこの遺伝子における多様性が、一般集団における骨量の個人差において寄与していることが、いくつかのグループによって報告された。すなわち、LRP5遺伝子の多型性と骨量との間には、遺伝統計学的に有意な相関が認められた¹¹⁾。このことは複

Wntシグナル系遺伝子と骨代謝および生活習慣病との関連

骨系統疾患の原因遺伝子に関する研究から見いだされた骨粗鬆症関連遺伝子のひとつとして、骨粗鬆症・偽グリオーマ症候群 (osteoporosis-pseudoglioma syndrome ; OPPG) の原因遺伝子がある⁸⁾。その原因遺伝子として同定されたLRP5遺伝子における別の変異が、骨粗鬆症とは逆の病態である高骨密度を引き起こすことが明らかにされた⁹⁾。この遺伝子が存在する座位は、連鎖解析によって高骨密度に関連する遺伝子が存在する座位として、認識された座位のひとつに一致していた。

LRP5が属するリポ蛋白質受容体関連蛋白質ファミリー

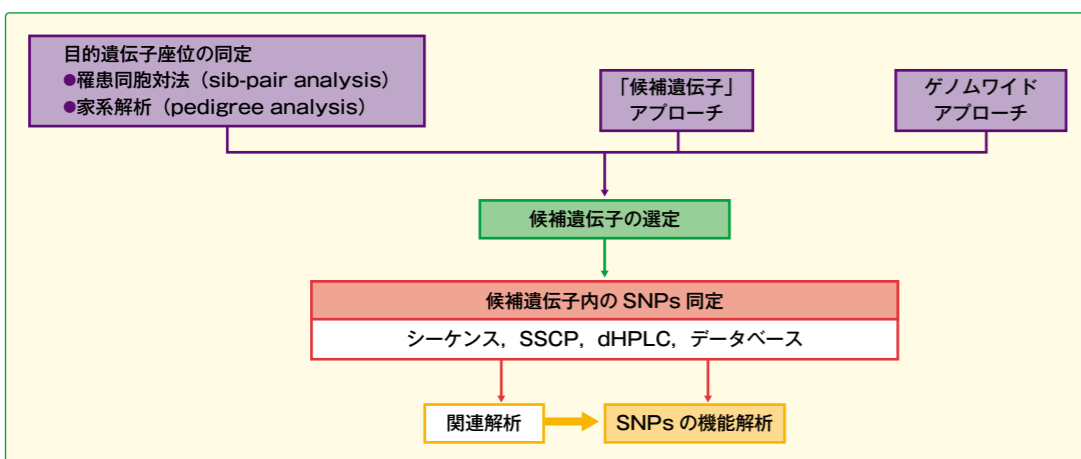


図1 多因子遺伝疾患における原因遺伝子同定の戦略