

# 白蓋形成不全症のゲノムコピー数多型解析

宮崎大学医学部感覚運動医学講座 整形外科学分野

関本朝久、帖佐悦男

DNA チップ研究所 ゲノム医学グループ

石井美穂、江見充

## 要旨

白蓋形成不全症は、遺伝的要因と環境的要因が影響する多因子疾患であり、その病因は未だ不明である。近年、ヒトゲノム上の様々な遺伝子および制御領域のユニット数の多様性を示す新たな構造異常としてゲノムコピー数多型 (Copy Number Variation; CNV) の存在が注目され、ゲノム上の多くの遺伝子機能制御に影響を与えている事実が報告されている。これまで白蓋形成不全症の感受性遺伝子の解析において、この CNV に着目した研究は行われていないので、本研究では白蓋形成不全症と CNV の関連を解析した。1 次スクリーニングとして、白蓋形成不全症患者 20 名と健常者 131 名を対象に、ゲノム不安定領域に特化した CNV 検出プローブを搭載したゲノムワイド CNV ビーズチップ (deCODE/Illumina CNV Bead Chip) を用いて CNV タイピングをゲノムワイドに行い、候補ゲノム構造変異領域を 19 領域検出した。続いて 2 次スクリーニングにおいては、1 次候補 19 領域に特化したカスタム高密度オリゴヌクレオチドタイリングマイクロアレイ (Agilent custom CNV array) を作製し、患者 64 名、健常者 32 名について CNV タイピングを行い、moving average 法により検証解析を行った。結果は、

患者に高頻度に認め再現性のあるゲノム構造多型として、Semaphorin4D 遺伝子を含む 9q22.2 の 472kb 領域 (18/64 vs 0/32,  $p=4.81 \times 10^{-4}$ , OR=25.86) など複数の CNV 領域を認めた。これらのゲノムコピー数変化は健常者ではほとんど認められなかった。これら CNV 領域の遺伝子は白蓋形成不全症の発症に関与することが示唆された。今回の CNV 解析は白蓋形成不全症の病態解明に寄与し、将来の早期診断法の確立にも貢献できると考える。

## はじめに

ロコモティブシンドロームは本邦では現在 4700 万人以上の罹患が推定されており、高齢化社会が進むにつれてその数は増加の一途をたどると予想されている。その中で変形性股関節症は本邦においてそのほとんどは白蓋形成不全症に起因している。白蓋形成不全症は女性に頻度の高い非メンデル遺伝性の疾患であり、罹患率は 1000 人中 8.6 人から 11.5 人である<sup>1</sup>。その病因は未だ不明であるが、中胚葉系の分化発育異常を発病要因とし、病型修飾に複数の遺伝的および環境的因子が関与している疾患と推定される。現在の白蓋形成不全症の治療の目的は、観血的、保存的治療のいずれも正常な股関節形態を獲得し、将来の 2 次性

股関節症の発症を予防することである。しかしながら白蓋形成不全症の診断がついた時点でその症例の予後や手術の適応を判断するまでには至っていない。さらに変形性股関節症、先天性股関節脱臼、白蓋形成不全症の相互関係や病型移行、また各疾患と遺伝子との関連などは十分に解明されていない。変形性股関節症は主に中年期に発症する孤発性疾患ではあるが、稀に家族内発症が報告されている<sup>2</sup>。また臨床病型の面では、欧米では1次性股関節症が多いのに対し、日本では白蓋形成不全症に起因する2次性股関節症が多いなどの差異が知られている。近年、変形性関節症に対して、GDF5<sup>3</sup>、ASPN<sup>4</sup>など複数の遺伝子、および13番染色体<sup>2</sup>などのゲノム領域が解析されてきたが、未だ白蓋形成不全症においては原因タンパクならびにゲノム遺伝子の異常については明らかではない。

最新の遺伝子工学・分子生物学的解析手法による新たな知見は、白蓋形成不全症の病因病態解明の一助となり、診断と治療の新しいアプローチになりうると期待される。近年、ヒトゲノム上の様々な遺伝子および制御領域のユニット数の多様性を示す新たな構造異常としてゲノムコピー数多型 (Copy Number Variation; CNV) の存在が注目され、ゲノム上の多くの遺伝子機能制御に関与している事実が報告されている<sup>5,6</sup>。ゲノム領域の欠失または増幅 (重複、三重複など) のCNVは個人間の遺伝子多型として認識され<sup>5</sup>、実際にいくつかのCNVは孤発性および遺伝性疾患の病因として大きな影響を及ぼしている<sup>6</sup>。しかしながらこれまで白蓋形成不全症の感受性遺伝子

の解析において、このCNVに着目した研究は行われていない。孤発性疾患におけるCNVの関与を考慮すると、白蓋形成不全症の発症とCNVの関連を解析することは非常に有用である。本研究では白蓋形成不全症の発症リスクに関与する新たなゲノム異常を明らかにすることを目的として、白蓋形成不全症とCNVの関連を解析した。

## 対象と方法

本研究は、本邦の「臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則っており、当大学の「医の倫理委員会」の承認を受けた。

対象は、1次スクリーニングにおいては、白蓋形成不全症患者群20例 (全例女性、平均Sharp角52.2°、平均年齢47.2歳)、健常コントロール群131例 (股関節疾患の既往のない者) とした。2次スクリーニングにおいては、白蓋形成不全症患者群64例 (全例女性、平均Sharp角51.6°、平均年齢47.3歳)、健常コントロール群32例 (全例女性、平均Sharp角39.5°、平均年齢31.5歳) とした。Sharp角はより悪い側を採用した。

方法は、まず十分なインフォームドコンセント後に被験者を採血しgenomic DNAサンプルを調製した。

## ゲノムワイドCNVビーズチップスクリーニング解析と統計解析

対象者の全ゲノム領域に対して deCODE / Illumina CNV ビーズチップ (57K, i-select format, Illumina Infinum system, deCODE genetics Inc., Iceland) を用いて CNV スクリーニング解析を施

行した (図 1)。deCODE / Illumina CNV ビーズチップから得られたデータの解析は、deCODE genetics 社の Dosage Miner ソフトウェアを用いて行い、CNV の欠失および増幅の判定を行った。シグナル強度の逸脱を検出するために、まずは蛍光強度の偏位を標準化した。CNV 領域にあるプローブのシグナル強度は、周辺の CNV 領域ではないプローブの信号より相対的に低下、または増加しているという形で表れ、1 つもしくはそれ以上のマーカーが他の連続した領域と比べてコピー数変化を示す領域をゲノムの欠失あるいは増幅として捉えた。臨床データの統計解析は、Fisher 直接確率検定・Bonferroni 補正<sup>7</sup>にて解析した。

#### カスタム高密度オリゴヌクレオチドタイリングマイクロアレイによる解析と統計解析

第 9 番染色体長腕 (9q22.2) に存在する Semaphorin4D 遺伝子 (Sema4D) を含む領域 (chr9: 91,058,000-91,530,000 [NCBI Build 36.1, hg18], 472kb) など、表 1 に示す 1 次候補 19 領域に特化した Agilent カスタム高密度オリゴヌクレオチドタイリングマイクロアレイを作製し CNV を解析した<sup>8</sup>。カスタムマイクロアレイ作製においては、コピー数が不変領域のプローブを 1 アレイ中に 10% 以上含めて作製し、スキャン画像から数値化を行う際にはコピー数が不変領域のプローブを用いて Dye normalization を行った。カスタムマイクロアレイの統計解析は、Agilent 社が開発した統合 log<sub>2</sub> 比を基にしたアルゴリズム Aberration Detection Method-2 (ADM-2)、Threshold=5 の条件で施行し

た。複雑なマルチコピー多型領域における欠失や増幅のコピー数異常は、プローブ log<sub>2</sub> 比が平均値から 1.5SD より外れた値を採用した<sup>9</sup>。データ解析において log<sub>2</sub> 比が 0.15 以下で検出された CNV については偽陽性として除外した。

## 結果

### 白蓋形成不全症患者を対象としたゲノムワイド CNV ビーズチップスクリーニング

白蓋形成不全症と関連する CNV 探索のための 1 次スクリーニングとして、白蓋形成不全症患者 20 名と健常者 131 名を対象に CNV ビーズチップ (deCODE/Illumina CNV Bead Chip: 図 1) を用いて解析し、候補ゲノム構造変異領域を 19 領域検出した (表 1)。表 1 の第 9 番染色体長腕や第 4 番染色体長腕などの CNV マーカーは検出基準を満たしていた。すなわち、CNV 保持者の頻度が患者症例数の 10% より多く、かつ Fisher 直接確率検定・Bonferroni 補正で有意であった。その中で、隣接するマーカー rs7469438、rs28402866、rs6559349 および rs3892362 は、第 9 番染色体長腕 (9q22.2) の Sema4D 遺伝子上に位置していた (図 2)。サンプル解析の結果、この Sema4D 領域における CNV マーカーのコピー数欠失は患者 20 名中 5 名に認められた。対照的に健常者では 131 名中 1 名であった ( $p=1.39 \times 10^{-4}$ 、OR=43.33、95% 信頼区間=4.74 - 396.02 : Fisher 検定・Bonferroni 補正  $p < 0.05$ )。図 2 は Sema4D 遺伝子と rs7469438、rs28402866、rs6559349 および rs3892362 の位置を示す。図 2 下は Sema4D 遺伝子

周辺における複雑な繰り返し配列構造を示す。

### 白蓋形成不全症患者を対象としたカスタム高密度タイリングマイクロアレイ解析

続いて2次スクリーニングにおいては、表1に示す1次候補19領域に特化したカスタム高密度オリゴヌクレオチドタイリングマイクロアレイ (Agilent custom CNV array) を作製した。患者64名と健常者32名を対象にCNVタイピングを行い、moving average法により検証解析を施行した。第9番染色体長腕(9q22.2)472kbのSema4D遺伝子を含む領域においては、患者64名中18名にコピー数欠失が認められ、健常者では32名中0名であった ( $p=4.81 \times 10^{-4}$ 、OR=25.86、95%信頼区間=1.50 - 444.63)。図3はこの472kb領域における代表的な患者4名および健常者2名の詳細な分節欠失のプロットを示す(患者:図3a-3d、健常者:3e, 3f)。図4はゲノム構造異常が認められた白蓋形成不全症患者18名のSema4D遺伝子領域のコピー数欠失の概略図を示す。その中で15名はSema4D遺伝子を含む領域に分節欠失を認め、その他3名はSema4D遺伝子の上流領域に欠失を認めた。

### 考察

本研究においては、まず1次スクリーニングとしてdeCODE / Illumina CNVゲノムワイドビーズチップ(図1)を用いて白蓋形成不全症とCNVの関連を解析した。表1に示す様に第9番染色体長腕(9q22.2)のSema4D遺伝子領域など19ヶ所の複数領域に新たなCNVを検出した。

続いて2次スクリーニングとしてAgilent カスタム高密度オリゴヌクレオチドタイリングマイクロアレイにて、その1次候補19領域のCNVの検証解析を施行した。今回第9番染色体長腕(9q22.2)472kbのSema4D遺伝子を含む領域においては、患者64名中18名にコピー数欠失が認められ、健常者では32名中0名であった ( $p=4.81 \times 10^{-4}$ 、OR=25.86、95%信頼区間=1.50 - 444.63)。

ゲノム構造の欠失や増幅のコピー数多型は、ヒトゲノム個体間の遺伝子多型として重要なものと認識されつつあり、SNPよりもCNVの方がより多く存在している<sup>6</sup>。分節重複や低頻度反復配列(low copy repeat)のようなマルチコピー領域は、ゲノム再修復のホットスポットとして注目され、コピー数欠失および増幅が生じやすい領域でもある<sup>10</sup>。この様なリピート配列に富む領域は、これまでの報告よりも13倍以上もCNVが存在すると近年の研究で判明した<sup>11</sup>。それゆえ、コピー数多型もしくは構造多型はヒト遺伝病や疾患感受性のトリガー的な要因として認識され始めている<sup>5</sup>。現在の既存データベース上のヒトゲノムCNV地図は決して完全ではないが、近年CNVの検出数は増加し、これらは反復配列近傍で確認されている。CNVの遺伝子座特異的変異率が $10^{-6}$ から $10^{-4}$ と見積もられた点に注目することは興味深く、塩基置換または点変異の確率より2~4桁高い<sup>6</sup>。今回使用したdeCODEゲノムワイドCNVビーズチップアレイはヒト全ゲノムのCNVに富む領域に対するプローブが網羅的に設定されている。これまでのSNPマーカーでは含まれていなかった megasat

ellite (500bp 以上の縦列反復配列) や duplicon (1kb 以上にわたり非常に相同性の高い分節重複と隣接する領域)、unSNPable 領域 (HapMap SNP 地図で 15kb 以上の空白、または 2ヶ所以上の SNP が Hardy-Weinberg 平衡になく、5~15kb の間隔が空いている領域) などの領域に対するプローブがおよそ 57,000 個含まれている。これらのプローブは 15,559ヶ所の CNV 領域、全長はヒトゲノムの 6%、190Mb をカバーしている。この領域は平均的なヒトゲノムと比べると 18 倍多く CNV 領域が存在している。さらに今回我々は Agilent カスタム高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いても解析を施行した。それは 60mer からなる合成オリゴヌクレオチドプローブがゲノム領域において 100~500bp 間隔で配置されている。この測定プラットフォームは大きい CNV だけでなく小さな CNV も判別できるように設計されており、CNV の詳細な分布の体系的な研究を可能にした。本研究においては第 9 番染色体長腕 (9q22.2) の Sema4D 遺伝子を含む領域に新たな CNV を検出したが、この CNV 領域はゲノムの狭い範囲に多数の低頻度反復配列 (low copy repeat) を含んでいる。それらはこの領域のゲノム不安定化をもたらす可能性があり、不等交叉または末端再結合による分節欠失を起こすきっかけとなっているかもしれない<sup>10,12</sup>。今回の結果は、白蓋形成不全症患者の de novo な分節欠失発生の可能性を示唆し、疾患の散発性発症のメカニズムとしてこの CNV が関与している可能性が考えられた。したがって、図 2 に示す領域に存在する遺伝子が白蓋形成不全症の病因と

なる可能性があり、その中でも Sema4D は最も有力な候補である。

熊ノ郷らは、免疫応答に必須の CD40 シグナルの関連遺伝子を探索する過程でサブトラクションを行い、セマフォリンファミリーに属する Semaphorin4D (Sema4D/CD100) の cDNA を単離した<sup>13</sup>。当時セマフォリンファミリーは神経発生における神経軸索伸長のガイダンス因子として認識されており、免疫の分野においては未知の分子群であったが、T 細胞に高発現する Sema4D が B 細胞及び樹状細胞の活性化を促進する事が解明されたとともに<sup>13,14</sup>、Sema4D 欠損マウス及び Sema4D トランスジェニックマウスの作製・解析から、Sema4D が免疫応答においても重要な役割を果たしていることが証明された<sup>15,16</sup>。さらに 2011 年根岸らは、破骨細胞が Sema4D を発現し、これが骨形成を強力に抑制することを報告した<sup>17</sup>。骨芽細胞上の受容体プレキシシン B1 に Sema4D が結合すると、低分子量 GTP アーゼ RhoA が活性化され、それがインスリン様増殖因子 1 (IGF-1) シグナル伝達抑制および骨芽細胞の運動性制御により骨形成を抑制した。Sema4D 欠損マウス、PlxnB1 欠損マウス、および優性ネガティブ型 RhoA を骨芽細胞特異的に発現するマウスでは、骨形成増加のため骨硬化の表現型を呈した<sup>17</sup>。著明な白蓋形成不全症は、将来的に骨硬化を伴った変形性股関節症に進展する。Sema4D の白蓋形成不全症に関与する機能は明らかではないが、Sema4D 領域のゲノムコピー数欠失は、その遺伝子機能に影響を及ぼして白蓋形成不全症の発症に関与している可能性が考えられる。

2010年加藤らは、コピー数多型の全ゲノムスクリーニングを通して、孤発性筋萎縮性側索硬化症（SALS）患者の第10番染色体短腕サブテロメア領域（10p15.3）の40kb領域に分節するコピー数増幅を報告した。SALS患者83名中46名にコピー数の増幅を認め、対照的にコントロール検体では99名中10名に認めた。このコピー数増幅領域には Isopentenyl diphosphate isomerase 1（IDI1）と IDI2 の2つの遺伝子を含んでいた。加藤らはこれらの遺伝子領域のコピー数増幅が SALS の病因に重要な役割を果たす可能性を示唆した<sup>12</sup>。原因不明の孤発性疾患の症例における頻繁な CNV という点では、本研究と類似した結果である。したがって、Sema4D 遺伝子領域においても、コピー数欠失に起因して白蓋形成不全症の発症に関与している可能性が考えられる。

結論として今回の研究では、複数の白蓋形成不全症患者において Sema4D 遺伝子を含む領域で分節コピー数欠失を認めた。この Sema4D 遺伝子領域のコピー数欠失は、白蓋形成不全症の独立した危険因子の可能性がある。しかしながらこの関連は全ての人種において相関するものではなく、さらに異なる人種集団の多くのサンプルで解析を行う必要がある。今後の白蓋形成ひいては骨格形成における Sema4D 遺伝子機能の更なる解析は、将来の変形性股関節症の病因病態の解明だけでなく、新たな治療標的の確立にも貢献すると考える。本研究により、Sema4D 遺伝子の CNV 解析は白蓋形成不全症の新たな診断ツールとなる可能性があり、末期股関節症への進展を予防す

ることが可能となるかもしれない。今後は他の CNV 候補領域を検証するとともに、さらに症例数を増やしてより詳細な解析を進める予定である。この研究を進展させ、白蓋形成不全症における CNV 診断法が確立されれば、疾患の病因究明、さらに将来のテーラーメイド医療の実現に向けて、変形性股関節症の早期診断、予防法の確立、早期の予後予測や手術適応の判断などにも応用展開できる可能性が広がると考える。

## まとめ

本研究において白蓋形成不全症と CNV の関連を解析した。1次スクリーニングのゲノムワイド CNV ビーズチップタイピングでは、候補ゲノム構造変異領域を19領域検出した。続いて2次スクリーニングにおいては、カスタム高密度オリゴヌクレオチドタイピングマイクロアレイを作製し CNV タイピングを施行した。今回は患者に高頻度に認め再現性のあるゲノム構造変化として、Semaphorin4D 遺伝子を含む領域など複数の CNV 領域を認めた。これらのゲノムコピー数多型は健常者ではほとんど認められなかった。これら CNV 領域における遺伝子は白蓋形成不全症の病因に関与する可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究は平成23年度公益財団法人日本股関節研究振興財団の研究助成により行いました。公益財団法人日本股関節研究振興財団に深謝致します。

## 参考文献

1. Lehmann HP, Hinton R, Morello P, et al. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report. Committee on Quality Improvement, and Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip. *Pediatrics* 2000; 105: E57.
2. Mabuchi A, Nakamura S, Takatori Y, et al. Familial osteoarthritis of the hip joint associated with acetabular dysplasia maps to chromosome 13q. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 163-8.
3. Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, et al. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 2007; 39: 529-33.
4. Kizawa H, Kou I, Iida A, et al. An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 2005; 37: 138-44.
5. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444-54.
6. Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet* 2007; 39 (7 Suppl): S43-7.
7. Abdi H. The Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons. In Neil Salkind (Ed): *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Thousand Oaks (CA) Sage, 2007: 103-7.
8. de Smith AJ, Tsalenko A, Sampas N, et al. Array CGH analysis of copy number variation identifies 1284 new genes variant in healthy white males: implications for association studies of complex diseases. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2783-94.
9. Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 2006; 38:1038-42.
10. Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al. Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 78-88.
11. Cooper GM, Zerr T, Kidd JM, Eichler EE, Nickerson DA. Systematic assessment of copy number variant detection via genome-wide SNP genotyping. *Nat Genet* 2008; 40: 1199-203.
12. Kato T, Emi M, Sato H, et al. Segmental copy-number gain within the region of isopentenyl diphosphate isomerase genes in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 438-42.
13. Kumanogoh A, Watanabe C, Lee I, et al. Identification of CD72 as a lymphocyte receptor for the class IV semaphorin CD100: a novel mechanism for regulating B cell signaling. *Immunity* 2000; 13: 621-31.
14. Kumanogoh A, Suzuki K, Ch'ng E, et al. Requirement for the lymphocyte semaphorin, CD100, in the induction of antigen-specific T cells and the maturation of

- dendritic cells. *J Immunol* 2002; 169: 1175-81.
15. Shi W, Kumanogoh A, Watanabe C, et al. The class IV semaphorin CD100 plays nonredundant roles in the immune system: defective B and T cell activation in CD100-deficient mice. *Immunity* 2000; 13: 633-42.
16. Watanabe C, Kumanogoh A, Shi W, et al. Enhanced immune responses in transgenic mice expressing a truncated form of the lymphocyte semaphorin CD100. *J Immunol* 2001; 167: 4321-8.
17. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med* 2011; 17: 1473-80.

**表1 deCODE / Illumina ゲノムワイド CNV ビーズチップ 解析結果**

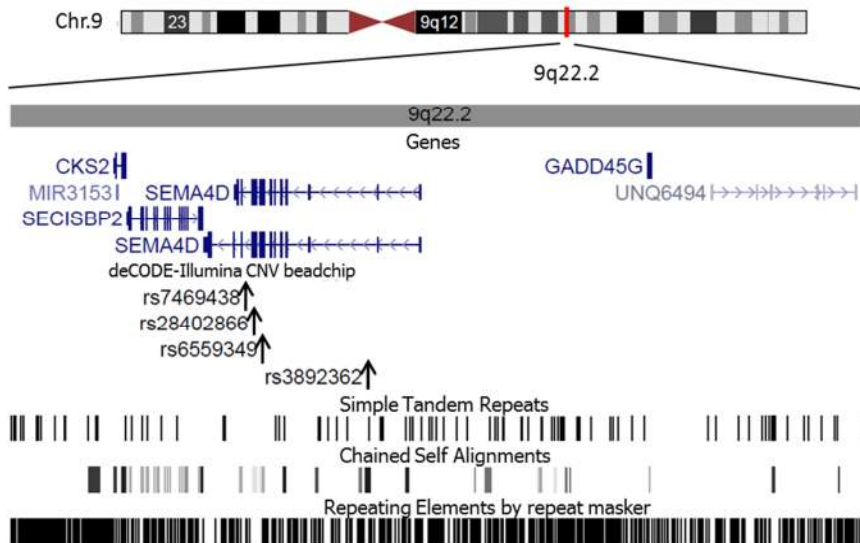
	染色体	Size (kb)	p-val (Fisher)	OR
1	9q	472	0.0001	43.3
2	4q	450	0.0001	8.9
3	1p	474	0.0004	13.2
4	1q	384	0.0004	5.9
5	9q	319	0.0029	15.6
6	21q	351	0.0059	5.7
7	5p	309	0.0059	5.7
8	10q	504	0.0062	10.4
9	7q	435	0.0074	22.0
10	14q	554	0.0168	35.5
11	1p	394	0.0168	35.5
12	21q	520	0.0168	35.5
13	2p	1293	0.0168	35.5
14	5q	157	0.0168	35.5
15	7q	489	0.0168	35.5
16	7q	360	0.0168	35.5
17	7q	520	0.0168	35.5
18	8p	1548	0.0168	6.7
19	9q	284	0.0168	6.7





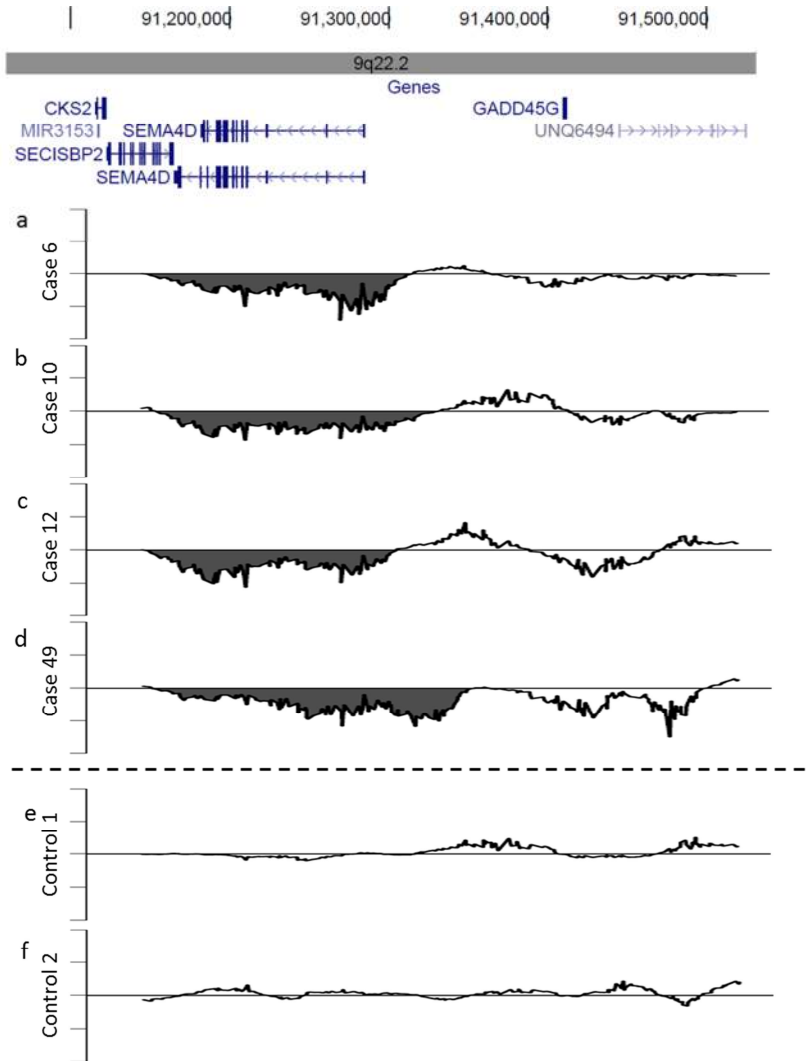
**図1 deCODE / Illumina ゲノムワイド CNV ビーズチップ**

ヒト全ゲノムの CNV に富む領域 15,000 以上の CNV セグメント(megasatellite、dupli con、unSNPable 領域)を、およそ 57,000 個の CNV プローブで高感度に検出可能。これまでの SNP アレイではカバーできていなかった領域にプローブが配置されている。



**図2 第9番染色体長腕(9q22.2)領域のSema4D遺伝子の局在**

上部パネルは第9番染色体のイデオグラムとSema4D遺伝子および隣接した遺伝子の位置を示す。矢印はCNVマーカーの位置を示す(rs7469438、rs28402866、rs6559349およびrs3892362)。Tandem repeats(縦列型反復配列)、Chained self alignments(ゲノム内での重複領域)、Repeat maskerツールで検出された繰り返し配列の複雑な構造がSema4D遺伝子領域には多数存在する。



**図3 Agilentカスタム高密度タイリングマイクロアレイによる Sema4D 遺伝子を含む第9番染色体長腕領域 (9q22.2) 472kb のコピー数欠失構造の検証解析**

図はゲノム位置 (x 軸) に沿った moving average 法による log<sub>2</sub> 比 (y 軸) を示す。図3 (a)、3 (b)、3 (c) および 3 (d) は代表的な臼蓋形成不全症患者 4 例のパターンを示し (ID : Case6、10、12 および 49)、図3 (e) および 3 (f) は 2 例の健常者を示す。上部のゲノム地図はゲノムポジション 91,058,000 から 91,530,000 の領域において存在が推定される遺伝子の位置を表示している。黒塗りの部分は「コピー数欠失」と判定された領域を示す。

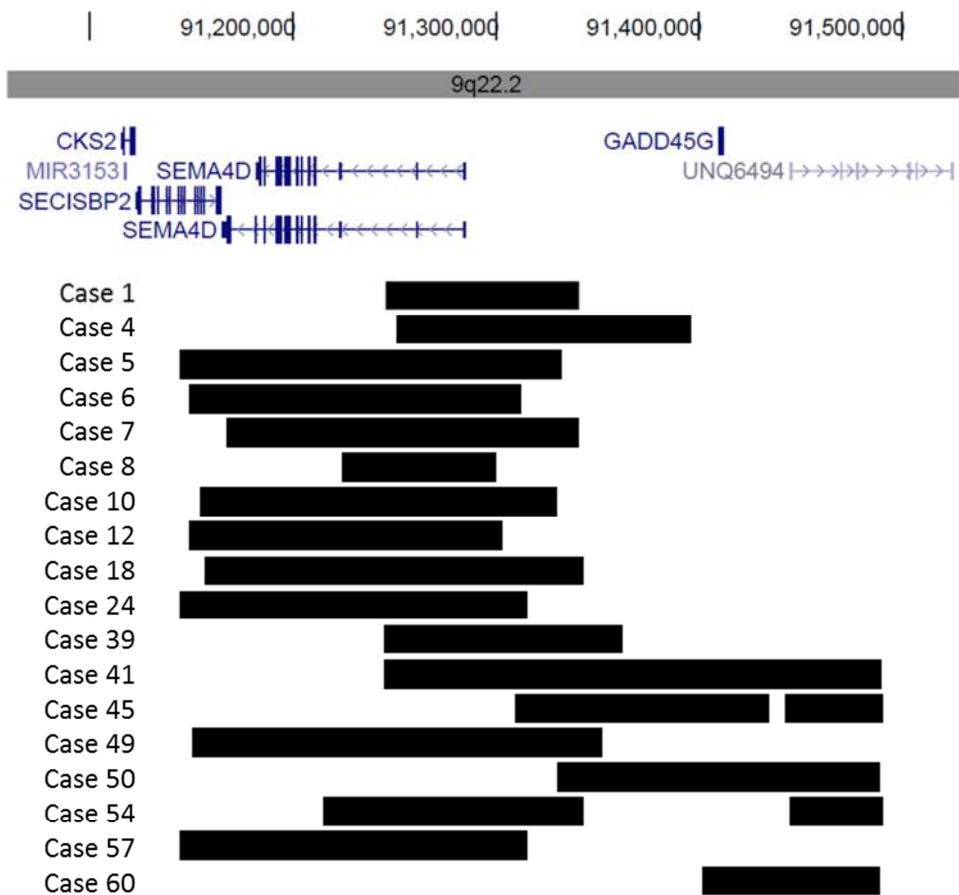


図 4 臼蓋形成不全症患者 18 例における第 9 番染色体長腕 (9q22.2) に位置する *Sema4D* 遺伝子周辺 472kb 領域のコピー数欠失の概略図

黒塗りの領域はゲノムポジション 91,058,000 から 91,530,000 のコピー数欠失の範囲を示す。上部のゲノム地図はこの領域において存在が推定される遺伝子の位置を示す。



---

## 平成23年度研究助成金による研究成果報告書

平成26年3月 発行

発行・制作 公益財団法人日本股関節研究振興財団  
〒154-0011 東京都世田谷区上馬 1-13-11  
Tel 03-3421-6552 Fax 03-3421-6716  
E-mail [info@kokansetu.or.jp](mailto:info@kokansetu.or.jp)  
URL <http://www.kokansetu.or.jp>

---