

報道関係者各位

2014年1月15日
防衛医科大学校

痛風遺伝子は腎臓と腸管の両方に作用して痛風を起こす
—痛風予備群のリスク評価と発症予防、新薬の開発に期待—

■概要■

日本人男性の4人に1人は、生活習慣病の一つである「高尿酸血症」にかかっているとされています。血液中の尿酸値が高くなる高尿酸血症は、痛風とよばれる激しい関節痛の発作を引き起こすほか、高血圧や脳卒中などの危険因子となることが知られています。近年の遺伝子研究から、痛風の原因遺伝子 ABCG2 が発見されました。健康な人では全尿酸の大半（約2/3）が腎臓から排泄され、残りは腸管から排泄されます。しかし、この痛風遺伝子と腸管の関連は分かっていたましたが、主要な尿酸排泄臓器である腎臓との関連は分かかっていませんでした。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝講師、中山昌喜医官らの研究グループは、高尿酸血症患者と、痛風遺伝子 ABCG2 の解析から、ABCG2 は腎臓にも作用し、高尿酸血症を引き起こすことを発見しました。すなわち、日本人に多く認められる、尿酸輸送体 ABCG2 の遺伝子変異が、腎臓に原因のある高尿酸血症においては最大で約4.5倍、腸管に原因のある高尿酸血症においては最大で約16倍の発症リスクをもたらすことがわかりました。このことから、ほぼすべての高尿酸血症の発症に ABCG2 の変異が関わっていることがわかりました。

この成果は、2014年1月20日19時（日本時間）にネイチャー・パブリッシング・グループのオンライン総合科学雑誌「Scientific Reports（サイエンティフィック・リポーツ誌）」に掲載される予定です。

ABCG2 の遺伝子検査はすでに病院の外来検査で利用可能となっており、痛風予備軍の遺伝的リスクを評価するための有用な手段となります。またこの新たな発見は新薬の開発にもつながるものであり、予防と治療の両面から、患者予備軍の生活の質（Quality of Life, QOL）の維持につながることを期待されます。

■発表論文■

雑誌名： Scientific Reports

論文名： ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload.

掲載日：日本時間1月20日19時／英国時間1月20日10時
（オンライン版として掲載予定）

※本論文はオープンアクセスでの出版のため、報道関係者や一般の方も含めて、無料で論文の全文をダウンロードできます。

■ 発見の詳細 ■

「尿酸値が高い」、すなわち「高尿酸血症」と指摘される人は、成人の日本人男性の実に4人に1人にのぼると報告されています。

高尿酸血症は生活習慣病の一つであり、「風が吹いても痛い」と言われるほどの激しい関節炎発作である「痛風」の原因となります。近年の研究から、高尿酸血症は高血圧や腎臓病、心臓病、脳卒中などの危険因子となることも明らかになってきました。

「生活習慣病」の名の通り、高尿酸血症の発症には暴飲暴食などの生活習慣が関与しています。一方で、最近の遺伝子研究から、痛風を引き起こす輸送体遺伝子である **ABCG2** が発見されました。「痛風遺伝子」**ABCG2** は尿酸を体外に排泄する門のような働きを持っており、**ABCG2** に遺伝子変異があると、尿酸排泄機能が低下することで「高尿酸血症」、ひいては「痛風」（特に若年発症の痛風）を引き起こします。**ABCG2** の変異は特に日本人で多いことも分かり、特に腸管における尿酸排泄に重要であることが、ここ数年の研究から判明しました。しかし、健康な人では、全尿酸の大半（約 2/3）が腎臓から排泄されますが、腎臓とこの痛風遺伝子との関連は分かっていませんでした。

防衛医科大学校の松尾洋孝講師、中山昌喜医官（研究科生）らの研究グループは、これまでに上記に挙げた研究成果を報告してきました。すなわち、

- (1) 痛風遺伝子 **ABCG2** の発見と尿酸排泄機能について
(*Science Translational Medicine* 1, 5ra11, 2009)
- (2) **ABCG2** 変異が腸管での尿酸排泄機能を低下させ高尿酸血症をもたらすメカニズムについて (*Nature Communications* 3, 764, 2012)
- (3) 痛風遺伝子 **ABCG2** が特に若年発症の痛風の原因となることについて
(*Scientific Reports* 3, 2014, 2013)

という発見をしてきました。

今回、同研究グループは、**ABCG2** の遺伝子変異による尿酸排泄の機能低下が高尿酸血症の発症にどのような影響を与えるのかを検討しました。まず、みどりヶ丘病院（高槻市；清水徹副院長）及び東京慈恵会医科大学附属病院（細谷教授、市田教授）における 644 人の日本人男性高尿酸血症患者を患者群とし、また浜松市での健診における疫学研究（代表：名古屋大学 浜島信之教授）参加者で尿酸値が正常(7.0 mg/dl 以下)な日本人男性 1,623 人を健常者群として、**ABCG2** の機能低下が高尿酸血症のどのタイプに関係するのかを調べました。その結果、**ABCG2** は腸管だけではなく、腎臓にも作用することで高尿酸血症を引き起こすことを発見しました。すなわち、**ABCG2** 遺伝子に変異があると、腎臓の尿酸排泄機能が低下し、変異がない人に比べて 2 倍以上（最大で約 4.5 倍）高尿酸血症を発症しやすいことが判明しました。なお、従来指摘されていた腸管における尿酸排泄機能の低下については、同様に 3 倍以上（最大で約 16 倍）発症しやすいことが確認されました（図 1 を参照）。まとめると、ほぼすべての高尿酸血症の発症に、**ABCG2** の変異が関わっていることが分かりました（図 2 を参照）。

今回の研究では、痛風遺伝子 **ABCG2** の変異が、最も重要な尿酸排泄臓器である腎臓においても尿酸排泄能力を低下させることで、高尿酸血症を発症させることが明らかとなりました。**ABCG2** の遺伝子変異の検出は比較的簡便な方法で可能であり、すでに病院の外検査で利用可能となっています。遺伝子を調べることは、痛風予備軍の遺伝的リスクを評価するための有用な手段となります。また、尿酸の排泄に関わる **ABCG2** の作用を解明することは、新薬の開発にもつながります。今回の発見は、予防と治療の両面から、痛風・高尿酸血症予備軍の生活の質（Quality of Life, QOL）の維持につながることを期待され、また長期的な医療費の削減の可能性も期待されます。

■用語解説■

※輸送体 ABCG2

輸送体（トランスポーター）とは、細胞膜などに存在し、膜の外と中の物質（栄養分、薬物、毒物など）の輸送を担うゲートの役割を持ったタンパク質の総称です。物質の移動や、そのままでは生体膜を通過できないような物質の移動は、輸送体を介して行われます。輸送体 ABCG2 は、小腸・腎臓をはじめとする多くの組織に発現しています。抗がん剤を含む多数の薬物や発がん性物質などを細胞内から細胞外方向へ排出することで、異物から体を守る役割を担っていることが知られています。

なお、ABCG2 は「ATP-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G, member 2」の略称です。

2009 年の Science Translational Medicine 誌への発表内容は、2009 年 11 月 5 日の東京大学医学部附属病院のプレスリリース

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20091105.html) をご参照下さい。

また、2012 年の Nature Communications 誌への発表内容は、2012 年 4 月 4 日の東京薬科大学のプレスリリース (http://www.toyaku.ac.jp/news/detail_j/id/1778/) または同日の東京大学医学部附属病院のプレスリリース

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20120404.html) をご参照下さい。

2013 年の Scientific Reports 誌への発表内容は、2013 年 6 月 18 日の東京大学医学部附属病院のプレスリリース

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archive/20130618.html) または 2013 年 6 月

19 日の東京薬科大学のプレスリリース

(<http://www.toyaku.ac.jp/press/detail/id/2023/year/0/publish/9/>) をご参照下さい。

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内 13 箇所の研究施設に所属する 27 名の研究者による、多施設共同研究として実施されました。また、本研究は、松尾洋孝、中山昌喜の 2 研究者が同等に貢献した成果として論文発表しています。

○防衛医科大学校 分子生体制御学講座

松尾洋孝（講師）、中山昌喜（医官・研究科生）、崎山真幸（医官・研究科生）、千葉俊周（通修医官）、清水聖子、河村優輔（医官）、阿部淳子、井上寛規、四ノ宮成祥（教授）

○同・衛生学公衆衛生学講座

中島宏（講師）、櫻井裕（教授）

○同・数学研究室

中村好宏（准教授）

○同・共同利用研究施設

高田雄三（助教）

○東邦大学 理学部生物学科

及川雄二、丹羽和紀（教授）

○東京大学医学部附属病院 薬剤部

高田龍平（講師）、鈴木洋史（教授）

○国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門

中岡博史（特任研究員）

- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
若井建志（准教授）、川合紗世、銀光、中川弘子
- 自衛隊中央病院 内科
伊藤利光
- 九州大学 生体防御医学研究所 附属遺伝情報実験センター
山本健（准教授）
- 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
細谷龍男（教授）
- 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室
市田公美（教授）
- みどりヶ丘病院
清水徹（副院長）

■研究の分担内容■

研究デザイン：松尾、中山、四ノ宮

検体収集及び臨床データ解析

松尾、中山、崎山、千葉、清水（聖）、若井、川合、銀光、中川、細谷、市田、清水（徹）

遺伝子解析

松尾、中山、崎山、千葉、清水（聖）、河村、高田（雄）、及川、阿部、井上、丹羽、
山本、市田

統計解析

中島、中村、中岡、櫻井

研究助言及び論文執筆支援

崎山、高田（龍）、中岡、伊藤、山本、鈴木、市田、清水（徹）

論文執筆

松尾、中山、四ノ宮

■内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校

分子生体制御学講座 講師 松尾洋孝、医官・研究科生/1等空尉 中山昌喜、教授 四ノ宮成祥

TEL：04-2995-1482（直通）

FAX：04-2996-5187

E-mail：hmatsuo@ndmc.ac.jp（松尾）

aknak@ndmc.ac.jp（中山）

shinomi@ndmc.ac.jp（四ノ宮）

■取材のお問い合わせ■

防衛医科大学校

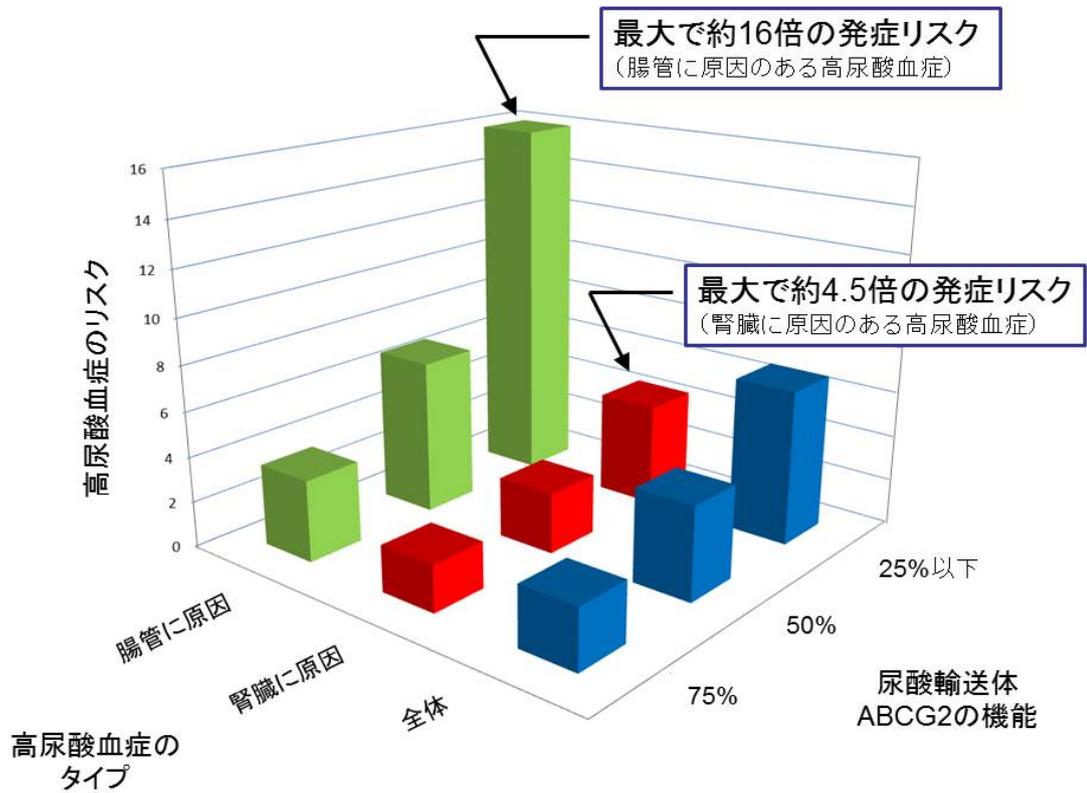
事務局総務部総務課 総務係主任 佐藤

TEL：04-2995-1511（内線2111） FAX：04-2995-1283

E-mail：adm018@ndmc.ac.jp

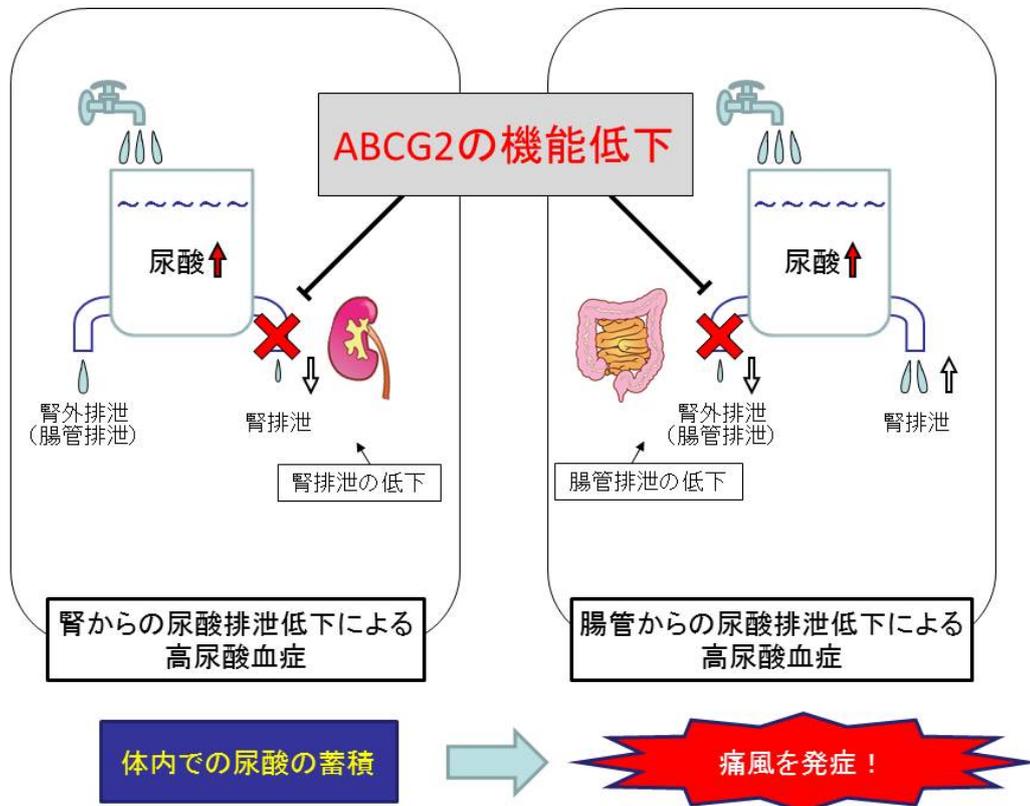
〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

【図1】高尿酸血症のタイプと尿酸輸送体 ABCG2 の機能別にみた高尿酸血症の発症リスク



ABCG2 遺伝子に変異があると、腎臓の尿酸排泄機能が低下し、変異がない人に比べて最大で約 4.5 倍のリスクで高尿酸血症を発症することが判明しました。また、従来指摘されていた腸管における尿酸排泄機能の低下については、同様に最大で約 16 倍のリスクで発症させることが確認されました。

【図2】尿酸輸送体 ABCG2 の遺伝子変異が腎臓と腸管の尿酸排泄機能を低下させ、高尿酸血症を発症させるメカニズム



痛風遺伝子 ABCG2 の変異があると、腎臓及び腸管の両方において尿酸の排泄機能が低下します。その結果、血中の尿酸値が上昇することで、高尿酸血症を来します。体内での尿酸の蓄積は痛風・高尿酸血症発症の直接的な原因となります。