

痛風予備軍には飲酒や肥満よりも遺伝子が強く影響する

～痛風遺伝子の変異に相当するダイエットの目標～

■概要■

痛風は急激な関節痛を特徴とする疾患で、男性に多く、とくに「中年以降」で「肥満」があり、「大酒家」であると発症しやすいことが昔から知られていました。痛風の直接的な原因は血液中の尿酸値が高くなることであり、これを“高尿酸血症”と呼びます。日本人の成人男性の4人に1人は高尿酸血症、すなわち痛風予備軍の状態にあると言われていました。近年の研究により、「*ABCG2* 遺伝子」が高尿酸血症や痛風の発症に深く関わる痛風遺伝子であることが明らかにされましたが、生まれつきの遺伝要因である *ABCG2* 遺伝子変異と、生活習慣に関係する肥満や飲酒のどちらが強い影響力を持つのかは分かっていませんでした。

この度、防衛医科大学校の中山昌喜医官、松尾洋孝講師らの研究グループは、この点を明らかにしました。*ABCG2* 遺伝子に変異があつて尿酸排泄機能が落ちると、血液中の尿酸値は高くなります。日本人の男女5,005人を対象に、*ABCG2* 遺伝子の変異と生活習慣が尿酸値を上げる影響力を比べた結果、*ABCG2* 遺伝子変異によりその尿酸排泄機能が「1/4低下する」影響力は、具体的には「身長170cmの人が5.7kg太る」ことや「毎週1.7Lのウイスキーを飲む」ことに相当することが分かりました。そして、この影響力は、「発がんに対する喫煙の影響力」とほぼ同じであり、きわめて大きい値でした。今回調査した日本人の約半数において、*ABCG2* の機能に低下を認めました。つまり、日本人の高尿酸血症の要因として、肥満や飲酒よりも *ABCG2* 遺伝子変異の方が強く影響することがわかりました。*ABCG2* 遺伝子の検査は、全国の病院や診療所の外来で行うことができます。したがって、*ABCG2* 遺伝子変異を調べることが高尿酸血症や痛風になりやすい人の早期検知につながるほか、高尿酸血症の防止にどの程度のダイエットや節酒が必要なかの指標となり得ることが示唆されました。

この成果は、2014年6月9日にネイチャー・パブリッシング・グループの総合科学雑誌「*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。高尿酸血症は、痛風ばかりでなく高血圧や脳卒中などの危険因子ともなります。今回の研究成果は、痛風予備軍の検知には *ABCG2* 遺伝子変異の確認が重要であることを示しており、健康状態の早期把握が合併症予防など「生活の質 (Quality of Life, QOL)」の維持・向上に生かされることが期待されます。

■発表論文■

雑誌名: *Scientific Reports*論文名: Common dysfunctional variants of *ABCG2* have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors.

掲載日: 日本時間6月9日18時/英国時間6月9日10時(オンライン版として掲載)

※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■

日本人成人男性の実に4人に1人は「尿酸値が高い」すなわち「高尿酸血症」であ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。

痛風や、痛風予備軍である高尿酸血症は男性に多い疾患ですが、「生活習慣病」の名の通り、「中年以降」に「肥満」があり「大酒家」であると発症しやすいことが昔から知られていました。

一方、最近の遺伝子研究から、痛風を引き起こす遺伝子として ABCG2 が発見されました。「痛風遺伝子」ABCG2 は血液中の尿酸を体外に汲み出すポンプのような働きを持っており、変異により ABCG2 遺伝子の尿酸排泄機能が低下することで「高尿酸血症」や「痛風」を引き起こします。ここ数年の研究から、ABCG2 機能が低下する変異は特に日本人で多いことが分かってきました。しかし、生まれつきの遺伝要因である ABCG2 遺伝子変異と、肥満や飲酒など生活習慣のどちらが強い影響を持つのかは分かっていませんでした。

今回、防衛医科大学校の中山昌喜医官（研究科生）・松尾洋孝講師らの研究グループは、浜松市での健診における疫学研究^{※1}の参加者である日本人男女5,005人を対象に、「ABCG2 の遺伝子変異」と「肥満」や「多量飲酒」などが高尿酸血症の発症に与える影響力を比較しました。「人口寄与危険度割合 (PAR%)^{※2}」という指標でみると、「ABCG2 の遺伝子変異」は29.2%、「肥満」は18.7%、「多量飲酒」は15.4%となり、ABCG2 遺伝子変異の影響が最も強いことが分かりました（図1）。すなわち、「高尿酸血症となった人の29.2%は ABCG2 遺伝子の変異が原因であった」ということができます。「ABCG2 の遺伝子変異」の29.2%という数字は、過去に報告がある「日本人男性における発がんに対する喫煙の PAR% (29.4%；井上ら、2004)」とほぼ同じでありきわめて大きい値でした。したがって、「高尿酸血症に対する ABCG2 遺伝子の影響力」は「発がんに対する喫煙の影響力」とほぼ同等の強い影響力を持っているといえます。

さらに同研究グループは、「ABCG2 の遺伝子変異」「肥満」「多量飲酒」の各因子が尿酸値を上げる影響力についても検討しました。その結果、「遺伝子変異により ABCG2 の尿酸排泄機能が1/4低下する」ことの影響力は、「身長170cmの人が5.7kg太る」ことや「毎週1.7Lのウイスキーを飲む」ことに相当することが分かりました（図2）。ダイエットや飲酒量を減らすことは高尿酸血症の防止に重要ですが、遺伝的に決まる ABCG2 機能の尿酸値への影響はより大きいといえます。このほかにも影響は弱いながら、「加齢」も高尿酸血症に関係することが分かっています。そのため、ABCG2 を含む自分自身の遺伝子のリスクを知った上で、それに基づく具体的なダイエットや節酒の目標を立てて高尿酸血症や痛風を予防することが重要といえます。

現在、ABCG2 遺伝子の検査は全国の病院や診療所の外来で行うことができます。高尿酸血症は、痛風ばかりでなく高血圧や脳卒中などの危険因子ともなります。今回の研究成果は、高尿酸血症のリスクを早期に発見するためには何が重要であるのかをはっきりと示しました。高尿酸血症の原因がどこにあるのかを適切に把握して対処することが、「生活の質 (Quality of Life, QOL)」の維持・向上につながるものと考えられます。

※1 日本多施設共同コーホート (J-MICC) 研究のことで、静岡地区の代表者は名古屋大学・内藤真理子准教授。

※2 PAR%は「ある原因によって何%の人が高尿酸血症を発症したか」を示す指標であり、“Population-Attributable Risk Percent”の略。

■用語解説■

※高尿酸血症とその原因

「高尿酸血症」は、血中の尿酸値が 7.0 mg/dl を超えた状態を指し、この状態が続くと痛風を発症しやすくなります。痛風は古くから知られた疾患であり、約 2,500 年前、古代ギリシャのヒポクラテスが痛風を報告した際、その原因として「男性」「加齢」「肥満」「大酒家」を指摘しています。これは現代の疫学研究でもその正しさが立証されています。また、近年の遺伝子解析から、遺伝子「ABCG2」の変異が高尿酸血症や痛風の要因となることが判明しました。

※輸送体 ABCG2 (ATP-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G, member 2)

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）の輸送を担うポンプのような役割を持ったタンパク質の総称です。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。

1) 2009 年の Science Translational Medicine 誌への発表内容（痛風遺伝子 ABCG2 の発見と尿酸排泄機能について）は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20091105.html

2) 2012 年の Nature Communications 誌への発表内容（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）は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

東京薬科大 : http://www.toyaku.ac.jp/news/detail_j/id/1778/

防衛医大 分子生体制御学講座 : <http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.html>

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20120404.html

3) 2013 年の Scientific Reports 誌への発表内容（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）は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

防衛医大 分子生体制御学講座 : <http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.html>

東京薬科大 : <http://www.toyaku.ac.jp/press/detail/id/2023/year/0/publish/9/>

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archive/20130618.html

4) 2014 年の Scientific Reports 誌への発表内容（ABCG2 変異が腎臓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）は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

防衛医大 分子生体制御学講座 : <http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.html>

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内 10 箇所の研究施設に所属する 24 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、中山昌喜、松尾洋孝の 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

中山昌喜（医官・研究科生）、松尾洋孝（講師）、崎山真幸（医官・研究科生）、清水聖子、河村優輔（医官）、千葉俊周（医官）、阿部淳子、七条由佳、赤司藍理、四ノ宮成祥（教授）

プレスリリース

- 同・数学研究室
中村好宏（准教授）
- 同・衛生学公衆衛生学講座
中島宏（講師）、櫻井裕（教授）
- 同・共同利用研究施設
高田雄三（助教）
- 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）
- 東邦大学医療センター大橋病院 臨床検査部
及川雄二
- 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）
- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
若井建志（教授）、川合紗世、岡田理恵子、田村高志
- 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）

■研究の分担内容■

研究デザイン：中山、松尾、四ノ宮

研究デザイン助言：中岡、中村、中島、櫻井、市田

検体収集及び臨床データ解析：若井、川合、岡田、田村

遺伝子解析：松尾、高田（雄）、及川、崎山、清水、河村、千葉、阿部、七条、赤司

統計解析：中山、中岡、中村、中島

データ解析：中山、松尾、中岡、中村、中島

研究助言及び論文執筆支援：高田（龍）、鈴木、細谷、櫻井、市田

論文執筆：中山、松尾、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

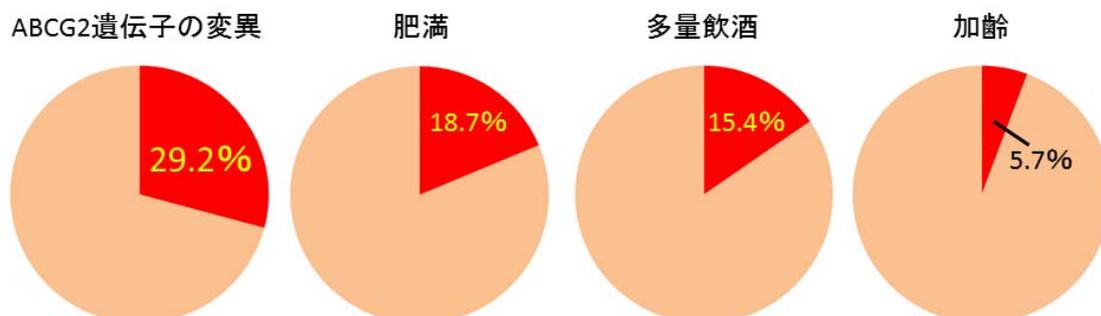
総務係主任 内堀

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】各因子が高尿酸血症の発症に与える影響（日本人の男女 5,005 人を対象に調査）



赤い部分の面積（人口寄与危険度割合：PAR%）は、「各因子が原因で高尿酸血症を発症した患者の割合」を指します。「ABCG2 遺伝子の変異」の PAR%は 29.2%でした。つまり、「高尿酸血症の約 3 割は ABCG2 の機能低下が原因で発症した」といえます。これは、過去に報告がある「発がんに対する喫煙の PAR%（29.4%；井上ら、2004）」とほぼ同じ程度です。したがって、「高尿酸血症に対する ABCG2 遺伝子変異の影響力」は「発がんに対する喫煙の影響力」とほぼ同等の強さを持っている、といえます。また「ABCG2 遺伝子の変異」の PAR%は他の因子である「肥満」「多量飲酒」「加齢」よりも高いことから、これらの因子よりも高尿酸血症に対する影響力が強いといえます。

【図2】尿酸輸送体 ABCG2 遺伝子の変異による機能低下が尿酸値に与える影響力



ABCG2 遺伝子の変異があると、ABCG2 の尿酸排泄機能が 1/4 ずつ低下するとともに、尿酸値が高くなることが分かっています。尿酸値上昇に対する影響力を比較したところ、「ABCG2 の尿酸排泄機能が 1/4 低下する」ことは、「毎週 1.7L のウイスキーを飲む」ことや「身長 170cm の人が 5.7kg 太る」こと、「47.6 歳年をとる」こと、「男女差の 1/7」に相当することが分かりました。このように、尿酸値に対する遺伝子の影響力は非常に大きいことから、自分自身の遺伝的リスクを知った上で、具体的なダイエットや節酒の目標を立てることで、高尿酸血症や痛風を予防することが重要といえます。

注：「遺伝子変異により ABCG2 の機能が 1/4 低下すること」で、尿酸値が約 0.2 mg/dl 上昇します。この影響は、

- 1) BMI (body mass index、体格指数) で 1.97 の増加に相当するものです。
BMI は以下の式で計算できます。

$$\text{BMI} = \frac{\text{体重(kg)}}{\text{身長(m)}^2}$$
 身長 170cm のヒトでは、体重が 5.7kg 増加すると「BMI で 1.97 増加」することになります。
- 2) 飲酒量として、純エタノール換算で毎週 552.1g に相当するものです。
これは、ウイスキー(40度)に換算すると、毎週 1.7 L 飲酒することに相当します。
- 3) 男女差(男性の尿酸値は女性より約 1.5 mg/dl 高い)の約 1/7 に相当するものです。

以上から、「ABCG2 の機能低下」は性別以外で尿酸値に与える影響力が最も強い因子であるということが分かりました。