

お酒に弱い遺伝子を持つ人は痛風リスクが低い

■概要■

生活習慣病の一つである痛風は、尿酸値が高い状態が持続することで、「風が吹いても痛い」と言われるほどの激しい関節痛を引き起こす疾患です。近年の遺伝子研究により、痛風の発症には遺伝的要因が存在していると考えられていますが、その全容はまだ明らかとなっておりません。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝講師、崎山真幸医官らの研究グループは、2型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）遺伝子が痛風の発症に関わっていることを発見しました。ALDH2はアルコールの代謝に重要な役割を果たす酵素であり、その機能はALDH2遺伝子上のrs671（Glu504Lys）という一塩基多型（SNP）の個人差によって決まることが知られています。ALDH2の機能は、rs671にLysアレルを持たない（Glu/Glu）人に比べて、Lysアレルを1つ持つ（Glu/Lys）人は約1/16、Lysアレルを2つ持つ（Lys/Lys）人はほぼゼロになります。このため、Lysアレルを持つ（Glu/LysまたはLys/Lys）人はアルコールの代謝が遅くなり、お酒に弱くなります。今回の研究では、遺伝的にお酒に弱いLysアレルを持つ人の方が、遺伝的にお酒に強いLysアレルを持たない人よりも、痛風を発症しにくいことがわかりました。飲酒が痛風のリスクになることは以前より知られておりましたが、今回の成果はそれを遺伝学の面から裏付ける発見となりました。

この成果は、2016年5月16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。痛風は、高血圧や腎疾患、心疾患、脳卒中などの危険因子ともなります。今回の研究成果は、痛風を発症するリスクの高い人を見つけ出し、遺伝子の個人差に応じた予防や医療により、「生活の質（Quality of Life, QOL）」の維持・向上に活かされることが期待されます。

■発表論文■

雑誌名：Scientific Reports（サイエンティフィック・リポーツ）誌

論文名：Identification of rs671, a common variant of *ALDH2*, as a gout susceptibility locus.

（ALDH2遺伝子のrs671の個人差が痛風の発症に関連する）

掲載日：日本時間5月16日18時/英国時間5月16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■

生活習慣病の一つである痛風は、尿酸値が高い状態が持続することで、「風が吹いても痛い」と言われるほどの激しい関節炎発作を引き起こす疾患です。痛風は激しい関節痛をもたらす一方、高血圧症や腎疾患、心疾患、脳血管障害などのリスクにもなることが、近年明らかになってきています。

痛風の発症リスクとしては、食生活の欧米化や肥満などの環境要因が考えられていますが、同じような生活習慣にもかかわらず、痛風を発症する人とならない人が存在することから、遺伝的要因の存在も考えられていました。

2015年2月に防衛医科大学校の松尾洋孝講師と崎山真幸医官らの研究グループは、ヒトゲノム全体を調べるゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、新規のものも含め、痛風の発症に関わる5つの遺伝子領域を発見し、報告しました。5つのうち2つは尿酸トランスポーターとしてよく知られている ABCG2 遺伝子と SLC2A9 遺伝子であり、2つは糖質代謝に関わる GCKR 遺伝子とグルタミン酸受容体に関連する CNIH-2 遺伝子でした。しかし残る1つの領域は、12番染色体の MYL2 遺伝子と CUX2 遺伝子の遺伝子間（MYL2-CUX2）領域に存在しており、真に痛風と関連する遺伝子は別に存在する可能性があったため、今回はその同定を目指しました。

まず MYL2-CUX2 領域に存在する約 8,500 の一塩基多型（SNP）の情報を公共のデータベースより抽出し、連鎖不平衡という遺伝統計学的概念・手法を用いることで真に痛風と関連する一塩基多型の候補を9個に絞り込みました。この9個の一塩基多型を、京都工場保健会診療所（京都市；清水徹医師）及び両国東口クリニック（東京都；大山博司理事長）の日本人男性痛風患者 1,048 人と、浜松市の健診における疫学研究^{※1}の参加者のうち尿酸値が正常で痛風の無い日本人男性 1,334 人で遺伝子解析をし、比較しました。その結果、2型アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）遺伝子の rs671（Glu504Lys）^{※2}という一塩基多型が、MYL2-CUX2 領域の真に痛風と関連する遺伝子であることが分かりました。

ALDH2 はアルコールの代謝に重要な役割を果たす酵素であり、その機能は ALDH2 遺伝子の rs671（Glu504Lys）の個人差によって決まることが知られています。ALDH2 の機能は、rs671 が Lys アレルを持たない（Glu/Glu）人に比べて、Lys アレルを1つ持つ（Glu/Lys）人は約 1/16、Lys アレルを2つ持つ（Lys/Lys）人はほぼゼロになります。このため、Lys アレルを持つ人は、Lys アレルを持たない人よりもアルコール代謝が遅くなり、お酒に弱くなります。今回の研究では、遺伝的にお酒に弱い Lys アレルを持つ人の方が、遺伝的にお酒に強い Lys アレルを持たない人よりも、痛風を発症しにくいことがわかりました（図）。飲酒が痛風のリスクになることは以前より知られておりましたが、今回の成果はそれを遺伝学の面から裏付ける発見となりました。

今回の研究成果は、痛風を発症するリスクの高い人を見つけ出し、遺伝子の個人差に応じた予防や医療^{※3}により、「生活の質（Quality of Life, QOL）」の維持・向上に活かされることが期待されます。

※1 日本多施設共同コホート（J-MICC）研究のことで、主任研究者は愛知県がんセンター研究所・田中英夫部長。静岡地区の代表者は名古屋大学・内藤真理子准教授。

※2 ALDH2 遺伝子の 504 番目のアミノ酸が Glu（グルタミン酸）から Lys（リジン）へ変わる遺伝子の個人差のことで、Glu/Glu、Glu/Lys、Lys/Lys の3パターンがあり、Lys アレルの数が多いほどお酒に弱くなります。

※3 痛風・高尿酸血症はこれまでの研究からも、特に遺伝的要因が強い生活習慣病であることが分かっており、今後のゲノム個別化健診・医療のモデルとなることが期待されています。

■用語解説■

※ゲノムワイド関連解析 (GWAS: genome-wide association study)

遺伝子の個人差をヒトゲノム全体に渡って調べ、患者群と健常者群の間で頻度に差があるかどうかを見ることで、疾患にかかわる遺伝子を見出す研究手法です。2015年2月に本研究グループが *Annals of the Rheumatic Diseases* 誌に発表いたしました「痛風の発症に関わる新たな遺伝子領域を発見」に関しましては、以下のリンク先のプレスリリースをご参照下さい。

<http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.shtml>

※一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism)

遺伝子の個人差の一種です。ヒトの遺伝子は4種類の塩基(アデニン:A、チミン:T、グアニン:G、シトシン:C)の配列によって成り立っていますが、その配列は個人間で少しずつ異なっています。このような個人差のうち、集団内で1%以上の頻度で見られる一塩基の違いだけによるものを一塩基多型と呼び、約1,000塩基に1か所の頻度で存在します。

※痛風・高尿酸血症関連遺伝子

痛風は、高尿酸血症(血液中の尿酸値が7.0 mg/dLより高い)が持続することで発症します。これまでにいくつかの痛風・高尿酸血症と関連する遺伝子が報告されていますが、その代表的なものに、*ABCG2* 遺伝子があります。以下のこれまでの報告に関しましては、下記リンク先のプレスリリースをご参照下さい。

<http://ndmc-ipb.browse.jp/pressrelease.shtml>

- 1) 2009年11月の *Science Translational Medicine* 誌への発表内容
痛風遺伝子の発見
- 2) 2012年4月の *Nature Communications* 誌への発表内容
生活習慣病のひとつ、高尿酸血症の定説を覆す発見
- 3) 2013年6月の *Scientific Reports* 誌への発表内容
若くして痛風を発症する遺伝子要因を特定
- 4) 2014年1月の *Scientific Reports* 誌への発表内容
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
- 5) 2014年6月の *Scientific Reports* 誌への発表内容
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

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内7箇所の研究施設に所属する11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、崎山真幸、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
崎山真幸（医官・研究科生）、松尾洋孝（講師）、中山昌喜（医官・研究科生）
四ノ宮成祥（教授）
- 同・数学研究室
中村好宏（准教授）
- 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（助教）
- 久留米大学 医学部 医化学講座
山本健（教授）
- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
川合紗世、岡田理恵子
- 両国東口クリニック
大山博司（理事長）
- 京都工場保健会診療所
清水徹

■研究の分担内容■

研究デザイン：崎山、松尾、中岡、中山
検体収集及び臨床データ解析：川合、岡田、大山、清水
遺伝子解析：崎山、松尾、山本、中山
統計解析：崎山、中岡、中村
研究助言及び論文執筆支援：山本、四ノ宮
論文執筆：崎山、松尾、中岡

■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 崎山真幸、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）
sakiyama@ndmc.ac.jp（崎山）
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 田中
TEL：04-2995-1511（内線2101） FAX：04-2995-1283
E-mail：adm018@ndmc.ac.jp
〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

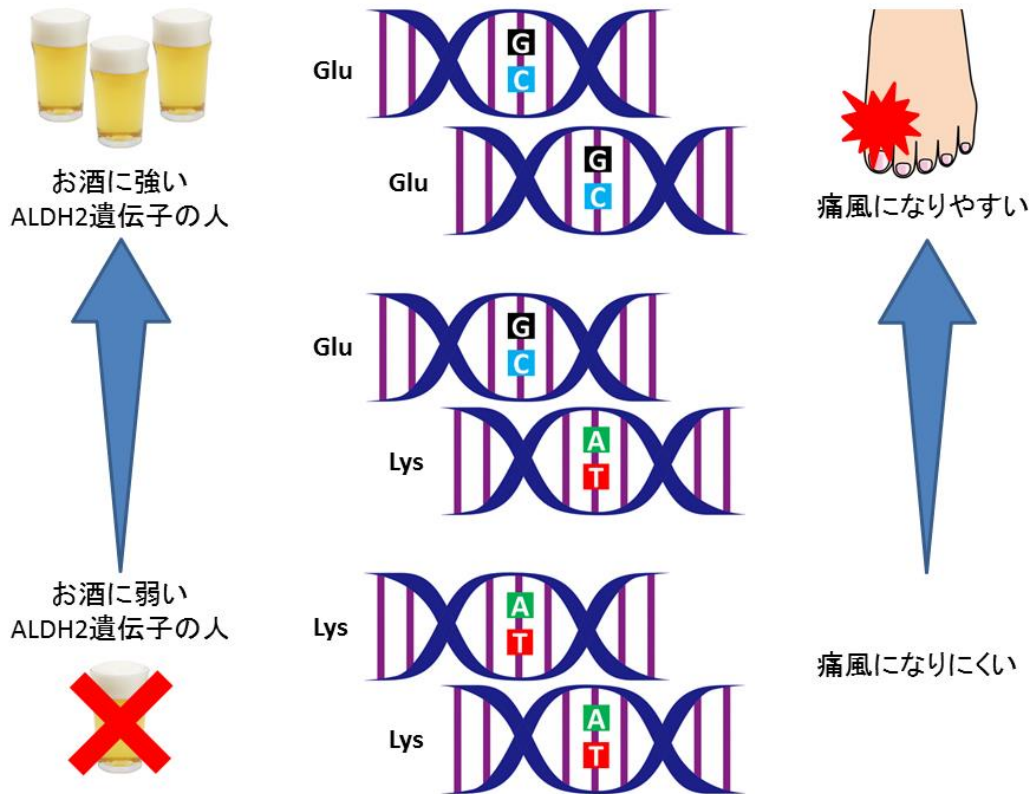


図 ALDH2 遺伝子の個人差による痛風のなりやすさの違い

ALDH2 はアルコールの代謝に重要な役割を果たす酵素であり、その機能は ALDH2 遺伝子の rs671 (Glu504Lys) の個人差によって決まることが知られています。rs671 に Lys アレルを持つ (Glu/Lys または Lys/Lys) 人は、Lys アレルを持たない (Glu/Glu) 人よりもアルコール代謝が遅くなり、お酒に弱くなります。今回の研究では、遺伝的にお酒に弱い人 (Lys アレルを持つ人) の方が、遺伝的にお酒に強い人 (Lys アレルを持たない人) よりも痛風を発症しにくいことがわかりました。