

痛風に関連する新規4遺伝子の発見と、日本人における
適応進化に関わった2つの痛風関連遺伝子の同定

■概要■

「風が吹いても痛い」といわれる痛風は、特に多量飲酒する中高年の肥満男性の足の親指の関節が急激に腫れ上がるという症状でよく知られています。近年の研究により、痛風の発症は、環境要因のみならず、遺伝要因も重要であることが判明してきました。また、周囲の環境に対応した変化（適応進化といいます）として、日本人が過去2,000～3,000年の間に痛風の発症について遺伝的な影響を受けやすく進化してきたことが分かってきましたが、その詳細は明らかにはなっていませんでした。

この度、中山昌喜、松尾洋孝、河村優輔（防衛医科大学校）、中枳昌弘（名古屋大学）、山本健（久留米大学）、中岡博史（国立遺伝学研究所）らの研究グループは、臨床診断された痛風3,053症例、対照者4,554例（合計7,607名）が参加した世界最大規模の解析研究により、痛風の発症に関連する新規4遺伝子座を発見しました。これは痛風の詳細な病型分類別に検討されたゲノムワイド関連解析（GWAS）として世界初の結果です。また、適応進化について「選択圧」という指標を用いてさらに詳しく調べたところ、特に「*ABCG2* 遺伝子」と「*ALDH2* 遺伝子」の2つの遺伝子が、この適応進化の主な対象となっていたことが明らかとなりました。すなわち、日本人がこの2つの痛風関連遺伝子を中心に、遺伝的な影響を受けやすく進化してきたことが明らかになりました。

この成果は、英国の医学専門雑誌「Annals of the Rheumatic Diseases（アナルズ・オブ・ザ・リウマチック・ディジーズ誌）」に掲載される予定です。

本研究は、働き盛りの世代の Quality of Life (QOL) に影響を及ぼす痛風の遺伝的リスクを評価する有用な手段となりうる成果であり、日本人の疾患の遺伝的背景の一端を明らかにする報告です。また、痛風を発症する遺伝的リスクの高いヒトの効率的な発見と予防、そして新規機序に基づいた創薬につながるが見込まれます。すなわち、QOLの向上のみならず、生活習慣病としての痛風の「病型ごとのゲノム個別化医療・予防」にも貢献することが期待されます。

■発表論文■

雑誌名：Annals of the Rheumatic Diseases 誌

論文名：Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on *ABCG2* and *ALDH2* identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients（臨床的に痛風と診断された患者におけるサブタイプゲノムワイドメタ解析により、サブタイプ特異的な痛風の責任遺伝子座と *ABCG2* と *ALDH2* 遺伝子に選択圧がかかっていることが同定された）

掲載日：日本時間4月1日18時/英国時間4月1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 ■

「風が吹いても痛い」といわれる痛風は、特に多量飲酒する中高年の肥満男性の足の親指の関節が急激に腫れ上がるという症状でよく知られています。また、痛風は高血圧症や腎疾患、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ました。

痛風は、血清尿酸値が高い「高尿酸血症」が持続することがもとで発症します。最近の研究から、この痛風・高尿酸血症の発症には、環境要因のみならず、遺伝要因も重要であることが判明してきました。また、周囲の環境に対応した変化（適応進化といいます）として、日本人が過去 2,000～3,000 年の間に痛風の発症について遺伝的な影響を受けやすく進化してきたことが分かってきましたが、その詳細は明らかにはなっていませんでした。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝准教授、中山昌喜講師、河村優輔医官らの研究グループは、臨床診断された痛風 3,053 症例、痛風のない血清尿酸値が正常である対照者 4,554 例^{注1}（合計 7,607 名）という世界最大規模の症例対照集団から、世界で初めて痛風の詳細な病型（サブタイプ）分類ごとに、ヒトゲノム全体を調べるゲノムワイド関連解析（GWAS）を行いました^{注2}。その結果、痛風の発症に関連する新規 4 遺伝子座（PIBF1, ACSM2B, CD2-PTGFRN 及び SLC28A3-NTRK2）^{注3}を発見しました（図）。これらの遺伝子座における変異が痛風を発症させる詳細なメカニズムはまだ分かっていませんが、いずれもプリン体などの代謝・輸送や、炎症・免疫機能に関与する遺伝子座であることが報告されており、痛風・高尿酸血症の新薬の開発や、遺伝的にリスクが高い人を早期に発見する手がかりになることが期待されます。

さらに、同研究グループは、痛風の発症についての日本人における適応進化についても調べました。適応進化とは、周囲の環境に対応した生物の変化を指します。「選択圧」という指標を用いたこれまでの報告からは、日本人が過去 2,000～3,000 年の間に痛風発症における遺伝的な影響を受けやすく適応進化してきた（選択圧がかかっていた）ことが明らかとなっていました。同研究グループがさらに詳しく調べたところ、日本人の痛風の発症としては特に「ABCG2 遺伝子」と「ALDH2 遺伝子」の 2 つの遺伝子が、この適応進化の主な対象となっていたことが明らかとなりました。ABCG2 遺伝子は、尿酸を排泄するタンパク質（「輸送体」「トランスポーター」とも呼ばれます）の遺伝子であり、この変異は血清尿酸値を高め、痛風を発症しやすくなることが知られています。また、「ALDH2 遺伝子」は、お酒を代謝するタンパク質の遺伝子であり、この変異があるとアルコールを代謝できず、お酒に弱くなることで知られています。このどちらの遺伝子においても、その変異が血清尿酸値を変化させ、痛風発症に影響することがすでに判明しています。今回の研究は、これらの 2 つの遺伝子を中心に、日本人が痛風発症における遺伝的な影響を受けやすく進化してきたことが初めて明らかとなりました。

本研究は、働き盛りの世代の「生活の質 Quality of Life (QOL)」に大きな影響を及ぼす痛風の遺伝的リスクを評価する有用な手段となりうる成果であり、また日本人の進化と疾患の遺伝的背景の一端を明らかにする報告です。これらの成果は、痛風を発症する遺伝的リスクの高いヒトの効率的な発見と予防、そして新規機序に基づいた創薬につながり、「病型ごとのゲノム個別化医療・予防」のモデルとして、QOL の維持・向上に貢献することが期待されます。

注¹ 対照者 4,554 例は多施設共同コホート (J-MICC) 研究の参加者を対象としています。主任研究者は名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学・若井建志教授です。

注² この研究は、文部科学省科学研究費新学術領域研究「コホート・生体試料支援プラットフォーム」、「ゲノム支援」及び「先進ゲノム支援」のサポートを受け実施しました。

注³ 新規 4 遺伝子座について以下で簡単に解説します。なお、GWAS という手法の特性上、これらの 4 つの遺伝子が痛風に関与している可能性のほかに、4 つの遺伝子座の近くにある別の遺伝子が関与している可能性もあります。

PIBF は女性ホルモンにより合成されるタンパク質であり、また免疫細胞から出る生理活性物質であるサイトカインの分泌にも関わっていることが報告されています。女性ホルモンは血清尿酸値を減少させる働きがあり、PIBF はこの作用か、あるいは痛風発作への免疫反応の減弱という関与が予想されます。

ACSM2B は、プリン体である ATP の産生に関与しています。ATP は尿酸に代謝されるため、このメカニズムを介した関与が予想されます。

CD2-PTGFRN のうち CD2 は免疫細胞である T 細胞の表面にある分子として知られています。また、PTGFRN と痛風との明らかな関連は不明ですが、この遺伝子の近傍には CD101 という免疫細胞の機能を調整する分子をコードする遺伝子や、SLC22A15 という輸送体遺伝子もあり、これが痛風に関連している可能性が考えられます。

SLC28A3-NTRK2 のうち、SLC28A3 はプリン体の輸送体であり、尿酸の排泄経路である小腸や腎臓に多く見られる分子です。この分子については痛風・高尿酸血症との関連について追究する必要があります。また、NTRK2 遺伝子の変異は肥満との関連が示唆されており、肥満を発症原因とする痛風・高尿酸血症の発症に何らかの関与をしていることも考えられます。

■用語解説■

以下で紹介された報告の詳細については、防衛医大・分子生体制御学講座のホームページ (講座業績・プレスリリース) もご参照下さい

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

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

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

遺伝子の個人差である一塩基多型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。同研究グループからこれまでに 4 報、痛風や高尿酸血症、血清尿酸値についての GWAS を発表してきました。

- 1) 2015 年の *Annals of the Rheumatic Diseases* 誌への発表内容
(痛風発症に関わる新たな遺伝子領域の発見)
- 2) 2017 年の *Annals of the Rheumatic Diseases* 誌への発表内容
(臨床分類別の痛風発症に関わる新たな遺伝子領域の発見)
- 3) 2019 年の *Annals of the Rheumatic Diseases* 誌への発表内容
(無症候性高尿酸血症患者の痛風発作に関わる新たな遺伝子領域の発見)
- 4) 2019 年の *Communication Biology* 誌への発表内容
(血清尿酸値の変動に関わる新たな遺伝子領域の発見)

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

遺伝子配列の個人差の1つであり、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言います。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。

※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) が持続することがもとで発症します。これまでにいくつも痛風・高尿酸血症と関連する遺伝子が報告されており、代表的なものとして、同研究グループから *Science Translational Medicine* 誌へ発表した ABCG2 遺伝子があります。

- 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の証明)
- 2) 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)
- 3) 2014年1月の *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)
- 4) 2014年6月の *Scientific Reports* 誌への発表内容
(痛風の発症には、肥満や飲酒よりも ABCG2 遺伝子変異の方が強く影響する)
- 5) 2017年の *RMD Open* 誌への発表内容
(複数の ABCG2 遺伝子のコモンバリエントとレアバリエントが痛風を引き起こす)

※痛風・高尿酸血症の病型分類

同研究グループは、痛風・高尿酸血症の「腎負荷型」という概念を提唱し、新規病型分類を発表しました。そのため、痛風・高尿酸血症は「腎負荷型」「排泄低下型」「混合型」「正常型」という4つの詳細な病型に分類されます (図)。今回の研究はこの詳細な痛風の病型分類にもとづいて世界で初めて GWAS が行われました。

- 1) 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)

※適応進化と選択圧

生物が世代を経るごとに、周囲の環境に対応してその性質を変化させる現象を適応進化といいます。ある生物集団内における、特定の遺伝的変異の頻度はゆっくりと変化しますが、生存に有利であったり、不利であったりした場合には、圧力がかかったかのようにこの変化が速まることが予想されます。この考えに基づく「圧力」を選択圧といいます。本研究では、過去に報告された日本人集団における選択圧の報告から、今回検出された遺伝子変異の選択圧について病型分類別に計算したものです。

詳細については、以下の大阪大学大学院医学系研究科・医学部の遺伝統計学講座のプレスリリースもご参照下さい。

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2018year/okada0424>

■研究施設と研究者■

本研究は、国内外の研究施設に所属する54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、中朽昌弘、河村優輔、山本健、中岡博史の5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。

プレスリリース



防衛医科大学校
National Defense Medical College

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
中山昌喜（講師）、河村優輔（医官）、清水聖子、東野俊英（医官）、川口真（医官）、
高尾幹也、杉山諒、松尾洋孝（准教授）、四ノ宮成祥（教授）
- 同 数学研究室
中村好宏（准教授）
- 同 衛生学公衆衛生学
中島宏（准教授）、角田正史（教授）
- 名古屋大学 医学部 保健学科
中朽昌弘（准教授）
- 久留米大学 医学部 医化学講座
山本健（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）、井ノ上逸朗（教授）
- 京都府立医科大学大学院 医学研究科 地域保健医療疫学
小山晃英（助教）、松井大輔（助教）、栗山長門（准教授）
- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
菱田朝陽（准教授）、田村高志（助教）、若井建志（教授）
- 静岡県立大学 食品栄養科学部 公衆衛生学研究室
栗木清典
- 名古屋市立大学大学院 医学研究科 公衆衛生学分野
渡邊美貴、西山毅（准教授）、鈴木貞夫（教授）
- みどりヶ丘病院、京都工場保健会診療所
清水徹
- 両国東口クリニック
大山恵子（副院長）、大山博司（理事長）
- 長瀬クリニック
長瀬満夫
- 赤坂中央クリニック
日高雄二
- 佐賀大学医学部附属病院 臨床研究センター
島ノ江千里（准教授）
- 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 予防医学分野
釜野桜子（講師）
- 近畿大学医学部 公衆衛生学教室 / 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門
高嶋直敬（准教授）
- 大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝統計学
白井雄也、岡田随象（教授）
- 帝京科学大学 医学教育センター
高田雄三（教授）
- 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門
檀上稲穂（准教授）
- 同 予防医学・疫学部門
寶澤篤（教授）
- 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野

プレスリリース

細道一善（准教授）

○東京大学医学部附属病院 薬剤部

豊田優、窪田優、高田龍平（講師）、鈴木洋史（教授）

○カレル大学

Blanka Stiburkova（教授）

○オタゴ大学

Tanya J Major、Tony R Merriman（教授）

○千葉県がんセンター研究所 がん予防センター

三上春夫（部長）

○鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 国際離島医療学

嶽崎俊郎（教授）

○愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野

松尾恵太郎（分野長）

○東京慈恵会医科大学

細谷龍男（名誉教授）

○東京大学大学院 新領域創成科学研究科

鎌谷洋一郎（教授）

○理化学研究所 統合生命医科学研究センター

久保充明

○東京薬科大学 病態生理学教室

市田公美（教授）

○The Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout)

井上勝央（東京薬科大）、保嶋智也、湯浅博昭（名古屋市立大）、池崎裕昭、村田昌之（九州大学病院）、森本溪音（東京大学）、横田充弘（久留米大）、市原佐保子（自治医科大）、松原達昭（愛知学院大）、伊藤利光（自衛隊中央病院）、上野美紀、早野貴美子、水足邦雄、塩谷彰浩、三好優香、鈴木聡子、岩澤聡子、青柳有香、青木優佳（防衛医大）、齊藤達哉（大阪大）

■研究の分担内容■

研究デザイン：中山、中枿、松尾（洋）

研究デザイン支援：山本、中岡、井ノ上、岡田、四ノ宮

検体収集及び臨床データ解析（症例群）：清水、大山（恵）、大山（博）、長瀬、日高、川口、高尾、杉山、細谷、市田、松尾（洋）

検体収集及び臨床データ解析（対照群）：小山、菱田、栗木、渡邊、松井、田村、西山、島ノ江、釜野、高嶋、栗山、三上、嶽崎、松尾（恵）、鈴木（貞）、若井

遺伝子解析：中山、河村、山本、清水、東野、高田（雄）、檀上、鎌谷、久保、四ノ宮、松尾（洋）

統計解析：中山、中枿、河村、中岡、清水、白井、中村、中島、岡田

共同研究構築：松尾（洋）

研究助言及び論文執筆支援：山本、中岡、東野、角田、檀上、寶澤、細道、豊田、窪田、高田（龍）、鈴木（洋）、Stiburkova、Major、Merriman、細谷、鎌谷、久保、市田、若井、井ノ上、岡田、四ノ宮

論文執筆：中山、中枿、河村、岡田、四ノ宮、松尾（洋）

■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

准教授 松尾洋孝、講師 中山昌喜、医官 河村優輔、教授 四ノ宮成祥

TEL : 04-2995-1482 (直通) FAX : 04-2996-5187

E-mail : matsuo29@gmail.com および hmatsuo@ndmc.ac.jp (松尾)

aknak@ndmc.ac.jp (中山)

ykawamura@ndmc.ac.jp (河村)

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 高橋

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

E-mail : adm008@ndmc.ac.jp

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

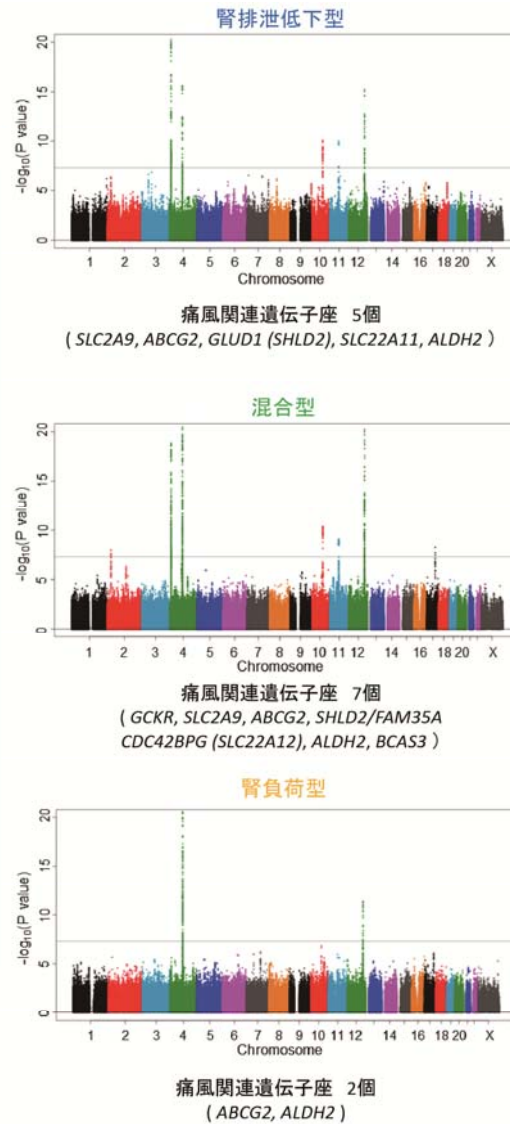
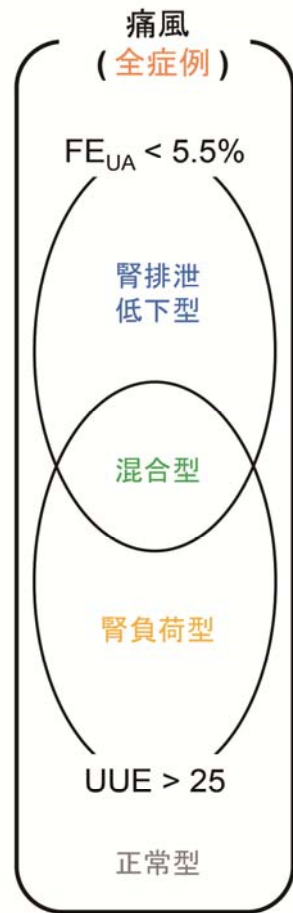
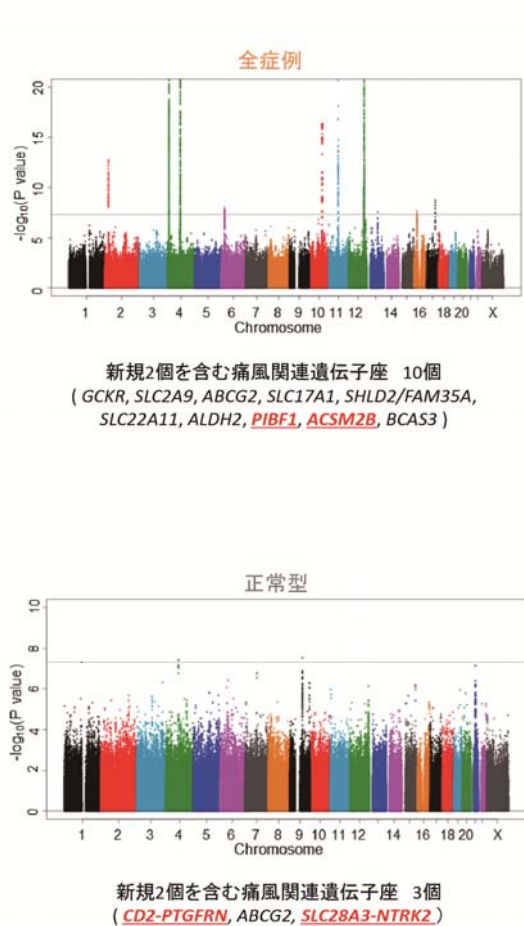


図 高尿酸血症・痛風の詳細な病型分類と、その分類別のGWASの結果

既知の痛風関連遺伝子座以外に、ゲノムワイド有意な4つの遺伝子座を新たに同定しました(赤字下線部)。これらの遺伝子における変異が痛風を発症させる詳細なメカニズムはまだ分かっていませんが、プリン体などの代謝・輸送や、炎症・免疫機能に關与する遺伝子であることが報告されています。また、病型ごとに、異なるパターンで有意な遺伝子座が存在していることがわかります。この発見は、痛風を発症する遺伝的リスクの高いヒトの効率的な発見と予防、そして新規機序に基づいた創薬につながるものであり、病型分類ごとのゲノム個別化医療・予防のモデルとして、働き盛りの世代の生活の質(Quality of life; QOL)の維持・向上に貢献することが期待されます。

略語の説明： FE_{UA} ，尿中尿酸排泄率。
UUE，尿中尿酸排泄量（単位：mg/hr/1.73m²）。