

なぜ尿酸値が高い人の一部だけが痛風を発症するのか？  
～ 世界初のゲノムワイド関連解析で遺伝的要因を同定 ～

■概要■

痛風は、血清尿酸値の高い状態（高尿酸血症）が続くことによって沈着した尿酸結晶が引き起こす、急激な関節炎を特徴とする疾患です。原因として、食生活などの環境要因だけではなく、遺伝的要因も強い影響力を持つことがこれまでの研究で分かっています。具体的には、痛風症例群と健常者群を対象とする痛風のゲノムワイド関連解析(GWAS)が複数行われ、健常者が痛風を引き起こす遺伝的要因がいくつか同定されてきました。しかし、痛風を発症するのは高尿酸血症の一部の症例のみであることもよく知られており、どのような高尿酸血症症例が痛風を発症しやすいのかという視点では解析されていませんでした。

松尾洋孝（防衛医科大学校）、河村優輔（防衛医科大学校）、中岡博史（国立遺伝学研究所）、中山昌喜（防衛医科大学校）、岡田随象（大阪大学）、山本健（久留米大学）らの研究グループは、健常者が痛風発作を起こすまでには、「血清尿酸値が上昇するが症状のない（無症候性高尿酸血症の）第1段階」と「高尿酸血症から痛風発作に至る第2段階」の2つの段階があると考えました。すなわち、これまでの研究は、第1段階と第2段階を区別せずになされてきたといえます。そこで、本研究は第2段階のみに焦点を絞り、どのような高尿酸血症症例が痛風を引き起こしやすいのかについての解析を世界で初めて行いました。そして、痛風症例 2,860 例と無症候性高尿酸血症 3,149 例を対象とする GWAS 及び再現解析を実施したところ、新たな遺伝子座 2 箇所と、有意ではないものの可能性のある遺伝子座 1 箇所を同定しました。

この成果は、英国の医学専門雑誌「Annals of the Rheumatic Diseases」（6月\*日付）に掲載されました。

我々の発見は高尿酸血症から痛風発作を起こす分子メカニズムの解明だけでなく、痛風を起こしやすい高尿酸血症患者の同定と痛風発症の予防法につながることを期待されます。

■発表雑誌■

雑誌名：Annals of the Rheumatic Diseases（英国科学専門雑誌）

論文名：A genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricemia into gout.

掲載日：日本時間 7 月 8 日 / 英国時間 7 月 8 日

※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。

#### ■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 医官/1等空尉 河村優輔、准教授 松尾洋孝

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

E-mail : [ykawamura@ndmc.ac.jp](mailto:ykawamura@ndmc.ac.jp) (河村)

[matsuo29@gmail.com](mailto:matsuo29@gmail.com) (松尾)

#### ■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 : [adm018@ndmc.ac.jp](mailto:adm018@ndmc.ac.jp)

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

#### ■発見の詳細■

血液中の尿酸値、すなわち血清尿酸値が高い状態は「高尿酸血症」と呼ばれます。痛風発作は、この高尿酸血症が続くことにより沈着した尿酸結晶に、体の免疫システムが反応することで引き起こされます。「風が吹いても痛い」といわれる急激な関節炎を特徴とする痛風患者は日本に100万人以上、その予備軍である高尿酸血症患者は1000万人以上いると考えられています。生活習慣病として知られているこの疾患ですが、実は、血清尿酸値の上昇には食生活などの環境要因だけでなく、遺伝的要因も強く影響することがわかっています。これまでも、痛風症例群と健常者を比較対象とする痛風のゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)により、いくつかの痛風のリスク遺伝子座が日本人で同定されています(Matsuo et al., *Ann Rheum Dis* 2016; Nakayama et al., *Ann Rheum Dis* 2017)。しかし、痛風を発症するのは高尿酸血症の一部の症例のみであることも良く知られており、どのような高尿酸血症症例が痛風を発症しやすいのかという視点では解析されていませんでした。

松尾洋孝(防衛医科大学校)、河村優輔(防衛医科大学校)、中岡博史(国立遺伝学研究所)、中山昌喜(防衛医科大学校)、岡田随象(大阪大学)、山本健(久留米大学)らの研究グループは、健常者が痛風発作を起こすまでには、「血清尿酸値が上昇するが症状のない(無症候性高尿酸血症の)第1段階」と「高尿酸血症から痛風発作に至る第2段階」の2つの段階があると考えました。すなわち、これまでの研究は、第1段階と第2段階を区別せずになされてきたといえます。そこで、本研究は第2段階のみに焦点を絞り、どのような高尿酸血症症例が痛風を引き起こしやすいのかについての解析を世界で初めて行いました。まず、研究グループは無症候性高尿酸血症からの痛風発作に関連する遺伝子座を同定するため、臨床的に痛風と診断された症例945例と、同様に診断された無症候性高尿酸血症1,003例の日本人を対象とするGWASを世界で初めて実施しました。さらに、2回の再現解析と合わせて、合計で痛風2,860例と無症候性高尿酸血症3,149例を対象に解析を

実施しました。その結果、有意差 ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ) のある新規遺伝子座 2 箇所 (*CNTN5* および *MIR302F*) と関連が示唆される遺伝子座 1 箇所 (*ZNF724*) を同定しました。また、既知の遺伝子座である尿酸輸送体遺伝子 *SLC2A9/GLUT9* や *ABCG2/BCRP* に加え、痛風の GWAS において初めてアルコール代謝関連遺伝子 *ALDH2* を同定しました。*MIR302F* は microRNA の 1 種であり、これまで microRNA や今回新たに同定された *CNTN5* については、関節炎を含む炎症性疾患との関連が過去に報告されています。

さらに本研究では、既報の痛風 GWAS (Nakayama et al., *Ann Rheum Dis*, 2017) で同定された遺伝子座 10 箇所と、新規の遺伝子座 3 箇所の合計 13 箇所に対象を絞り、各遺伝子座におけるオッズ比を、「痛風症例群と健常者群を対象とする GWAS」と「痛風症例群と無症候性高尿酸血症症例群を対象とする GWAS」において比較しました。その結果、新規の遺伝子座 3 箇所は、既報の 10 箇所とは全く異なるパターンを示し、血清尿酸値上昇の第 1 段階よりも、無症候性高尿酸血症からの痛風発作の第 2 段階において、より強く関連することが示唆されました。

我々の発見は高尿酸血症から痛風発作を起こす分子メカニズムの解明だけでなく、痛風を起こしやすい高尿酸血症患者の同定と痛風発症の予防法という個別化医療の推進につながることを期待されます。

#### ■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内 16 箇所の研究施設に所属する 49 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、河村優輔、中岡博史、中山昌喜、岡田随象、山本健の 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。

○防衛医科大学校 分子生体制御学講座

河村優輔 (専門研修医官)、中山昌喜、東野俊英、崎山真幸、清水聖子、川口真、高尾幹也、松尾洋孝、四ノ宮成祥

○同・数学研究室：中村好宏

○同・衛生学公衆衛生学講座：岩澤聡子、中島宏

○同・医学科学生：中嶋真由子

○国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門：中岡博史、井ノ上逸朗

○大阪大学 遺伝統計学：岡田随象

○久留米大学 医学部 医化学講座：山本健、白濱裕子

○みどりヶ丘病院、京都工場保険会診療所：清水徹

○両国東口クリニック：大山博司、大山恵子

○長瀬クリニック：長瀬満夫

○赤坂中央クリニック：日高雄二

○金沢大学 革新ゲノム情報学分野：細道一善

- 佐賀大学 医学部 予防医学：西田裕一郎、原めぐみ、田中恵太郎
- 鹿児島大学 国際島嶼医療学：下敷領一平、指宿りえ、嶽崎俊郎
- 名古屋大学 予防医学：菱田朝陽、内藤真理子、若井建志
- 徳島大学 予防医学分野：釜野桜子、上村浩一、有澤孝吉
- 九州大学 老年医学分野：大中佳三
- 自治医科大学 医学部 環境予防医学講座：市原佐保子
- 愛知学院大学 歯学部 ゲノム情報応用診断学講座：横田充弘
- カレル大：Blanka Stibůrková
- オタゴ大学：Tony R. Merriman
- 名古屋大学 健康発達看護学：中朽昌弘
- 東京大学 医学部附属病院薬剤部：高田龍平
- 大阪大学 生体応答制御学分野：齊藤達哉
- 京都大学 附属ゲノム医学センター：鎌谷洋一郎
- 国立循環器病研究センター：高橋篤
- 理化学研究所：久保充明
- 東京慈恵会医科大学：細谷龍男
- 東京薬科大学 病態生理学教室：市田公美

#### ■研究の分担内容■

研究デザイン： 中岡、山本、久保、井ノ上、四ノ宮、松尾

研究デザイン助言： 河村、中山、岡田、崎山、鎌谷、高橋

痛風症例群の検体収集・臨床データ解析： 清水（徹）、大山（博）、大山（恵）、長瀬、日高、細谷、市田、松尾

無症候性高尿酸血症群の検体収集・臨床データ解析： 岡田、西田、下敷領、菱田、指宿、原、内藤、大中、鎌谷、高橋、嶽崎、田中、若井、久保

遺伝子解析： 河村、中山、山本、東野、崎山、白濱、清水（聖）、川口、高尾、中嶋、四ノ宮、松尾

統計解析： 中岡、岡田、崎山、中島、中村、中朽、高橋、井ノ上

データ解析： 河村、中山、岡田、東野、松尾

研究助言及び論文執筆支援： 中岡、山本、東野、細道、釜野、上村、岩澤、Stibůrková、Merriman、中朽、市原、横田、高田、齊藤、有澤、市田、井ノ上、四ノ宮

論文執筆： 河村、中岡、中山、崎山、松尾

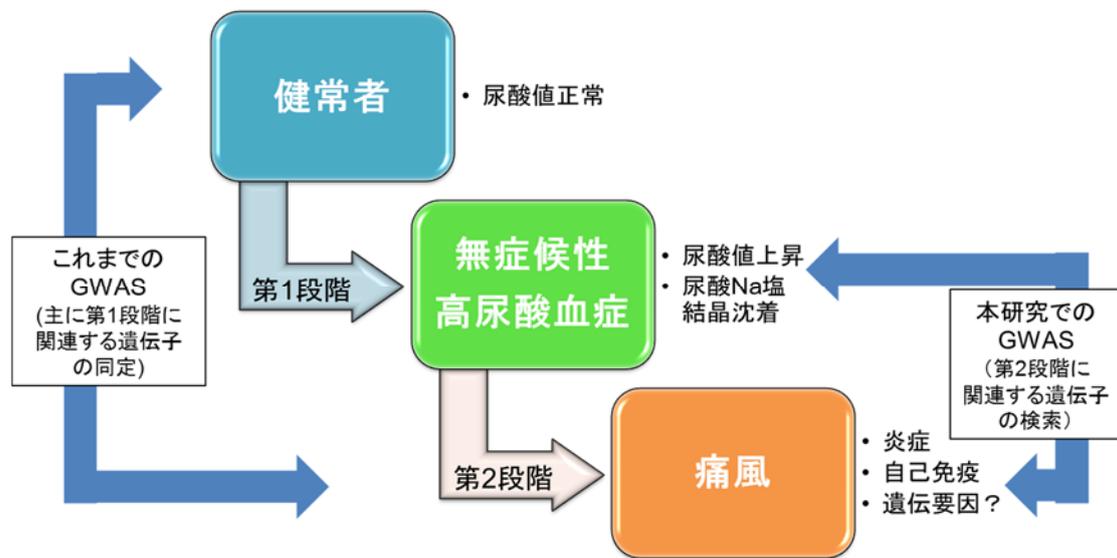


図1 健康者が高尿酸血症を経て痛風の発症に至る概念図

健康者が痛風を発症するまでには、「血清尿酸値が上昇しても症状のない（無症候性高尿酸血症の）第1段階」と「無症候性高尿酸血症から痛風発作に至る第2段階」の2つの段階があると考えられます。これまでの研究では、第1段階と第2段階がまとめて解析されていましたが、今回の研究では、第2段階のみに注目して解析されました。これにより、遺伝要因としてどのような高尿酸血症症例が痛風を発症しやすいのかが明らかになりました。

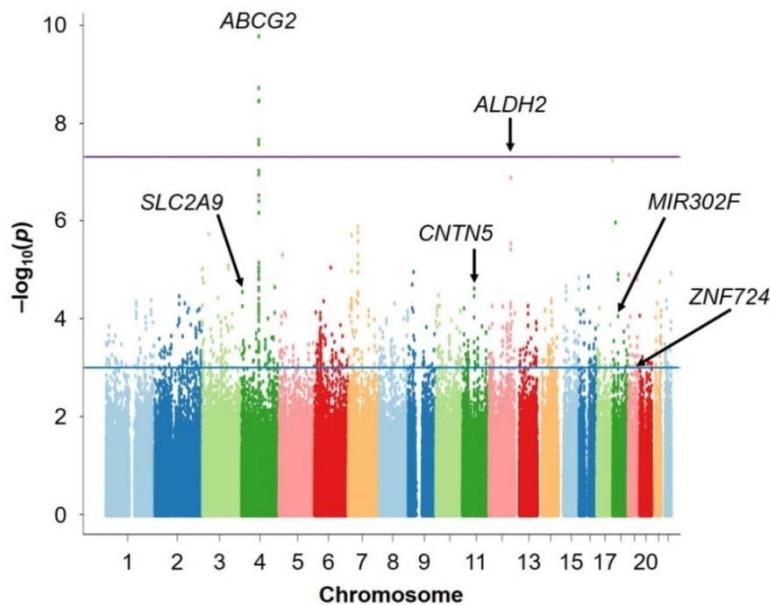


図2 痛風症例群と無症候性高尿酸血症症例群を比較したGWASのマンハッタンプロット  
我々はゲノムワイドに有意差のある2箇所の新規遺伝子座CNTN5とMIR302F、および関連が示唆される遺伝子座ZNF724を同定しました。既知の遺伝子座であるABCG2、ALDH2、SLC2A9も見出されました。このうちアルコール代謝に重要な酵素の遺伝子であるALDH2は、痛風のGWASを用いた方法で今回初めて同定に成功しました。