

2022年3月29日

「コーヒーを飲む」習慣により、痛風を発症しにくくなる
～血清尿酸値とは無関係な予防効果を確認～

■概要■

昨今のコロナ渦の影響で、ストレスや体重増加による生活習慣病の増加が指摘されています。ある日突然に足の親指などの関節が腫れて激痛に襲われる「痛風」は、そのような生活習慣病の1つです。特に大量に飲酒する中高年の肥満男性に発症しやすいことが知られています。近年のゲノム研究の進展により、高尿酸血症や痛風の発症には、生活習慣などの環境要因のみならず、遺伝要因も強く影響することが明らかになってきました。一方で、海外の研究から「コーヒーを飲む」習慣が痛風の発症リスクを抑えると報告されましたが、解析方法の問題点も指摘されており、詳細は不明なままでした。

この度、大阪大学の白井雄也医師、岡田随象教授と防衛医科大学校の中山昌喜講師、河村優輔医官、松尾洋孝教授らの研究グループは、「コーヒーを飲む」習慣に関連するゲノムワイド関連解析（GWAS）の結果をもとに、（1）日本人最大規模の血清尿酸値のGWASの結果と（2）医師が痛風と診断した症例を対象とした日本人最大規模の痛風のGWASの結果とでそれぞれメンデルランダム化解析を行い、『コーヒーを飲む習慣と血清尿酸値』と『コーヒーを飲む習慣と痛風の発症』という2つの因果関係について検討しました。

その結果、日本人で初めて、「コーヒーを飲む」という習慣が、血清尿酸値の変動には無関係に、「痛風の発症リスクを軽減すること」を見出しました。

この成果は、米国の医学専門雑誌「ACR Open Rheumatology 誌」に掲載されました。

本研究は、食生活の欧米化やコロナ渦における生活様式の変化で増加している「痛風」を、「コーヒーを飲む」という簡単な生活習慣で予防しうることを明らかにした報告です。また本研究の結果からは、痛風の発症に、尿酸値の変動とは別の生理学的要因が関与していることが示唆されており、痛風の発症メカニズムの解明や創薬へと繋がること期待されます。

■発表論文■

雑誌名：ACR Open Rheumatology 誌

論文名：Coffee consumption reduces gout risk independently of serum uric acid levels: Mendelian randomization analyses across ancestry populations

（コーヒー消費行動は、血清尿酸値の変動とは無関係に痛風の発症リスクを軽減させる：人種横断的なメンデルランダム化解析より）

<https://doi.org/10.1002/acr2.11425>

掲載日：日本時間3月29日/米国東海岸時間3月29日（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。



■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

教授 松尾洋孝、講師 中山昌喜、医官 河村優輔

TEL：04-2995-1482（直通）

FAX：04-2996-5187

E-mail：matsuo29@gmail.com（松尾）

aknak@ndmc.ac.jp（中山） ykawamura@ndmc.ac.jp（河村）

■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 荒武

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

E-mail：adm018@inet.ndmc.mod.go.jp

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

■発見の詳細■

昨今のコロナ渦の影響で、ストレスや体重増加による生活習慣病の増加が指摘されています。そんな生活習慣病の1つである「痛風」は、血清尿酸値が高い「高尿酸血症」を放置すると発症する、ある日突然に足の親指などの関節が激痛に襲われる疾患です。コロナ渦以前の日本でも食生活の欧米化や高齢化に伴い患者数は増加しており、現在、無症状の高尿酸血症患者は約 1,000 万人、痛風患者は約 100 万人いるといわれています。特に大量に飲酒する中高年の肥満男性に発症しやすいことが知られています。

一方で、近年の分子遺伝疫学の進展により、高尿酸血症や痛風の発症には、生活習慣などの環境要因のみならず、遺伝要因も強く影響することが明らかになってきました。防衛医科大学校の松尾洋孝教授らの研究グループは、機能・局在解析などと合わせ、新規の尿酸輸送体遺伝子を複数個報告してきただけでなく、臨床診断された痛風患者を対象とした痛風のゲノムワイド関連解析（GWAS: 用語解説参照）により、数多くの痛風関連遺伝子座を同定してきました。

そのようななか、欧米より、「コーヒーを飲む」習慣と痛風の因果関係を調べたメンデルランダム化解析（MR 解析: 用語解説参照）から、コーヒーを飲むと痛風の発症リスクを下げるという報告がなされました。しかし、その報告に用いられた MR 解析には正確性が不十分な可能性が指摘されており、因果関係の詳細は証明されておりませんでした。

この度、大阪大学の白井雄也医師、岡田随象教授と防衛医科大学校の中山昌喜講師、河村優輔医官、松尾洋孝教授らの研究グループは、日本人約 15 万人を対象とした「コーヒーを飲む」習慣に関連する GWAS の結果^{注1}をもとに、（1）日本人約 12 万人を対象とした血清尿酸値の GWAS の結果^{注2}と、（2）臨床診断された日本人男性痛風症例約 3 千人を対象とした痛風の GWAS の結果^{注3}とでそれぞれ MR 解析を実施し、『コーヒーを飲む習慣と血清尿酸値』と『コーヒーを飲む習慣と痛風の発症』という2つの因果関係について検討しました。本研究では、遺伝子変異が複数の疾患や生活習慣と関連するという、「遺伝子変異の多面的作用」も考慮したより正確な MR 解析を行いました。その結果、日本人で初めて、「コーヒーを飲む」習慣が、血清尿酸値の変動には無関係に、「痛風の発症リスクを軽減すること」を見出しました。



また、以前の報告で使用された欧米のデータの再解析として、『コーヒーを飲む習慣と痛風の発症』の因果関係について、遺伝子変異の多面性を考慮したより正確な MR 解析による再解析を実施しました。その結果、今回の再解析では、コーヒーを飲む習慣と痛風の発症に因果関係を見出すことはできませんでした。その因果関係を検証するには、欧米のデータセットではさらに多数例の解析を実施する必要があると考えられます。

つまり、今回の日本のグループの研究により、『コーヒーを飲む習慣と痛風の発症』の因果関係を MR 解析で初めて示すことができたと言えます。

本研究は、食生活の欧米化やコロナ渦における生活様式の変化で増加している「痛風」を、「コーヒーを飲む」という簡単な生活習慣で予防しうることを、より正確な統計学的解析で明らかにした世界初の報告です。また、「尿酸値を介さない痛風の予防効果」という本研究の成果は、痛風の発症に、尿酸値の変動とは別の原因が関与していることを示唆します。これらの成果は、今後、痛風の発症メカニズムの解明や創薬に繋がることが期待されます。

注¹ 日本人 165,084 人を対象とした 9 つの食習慣に焦点を当てた GWAS のデータのうち、「コーヒーを飲む」習慣のデータ(対象者: 152,634 人)を活用しました。(Matoba *et al*, Nature Human Behaviour, 2020)

注² 日本人 121,745 人を対象とした世界最大規模の血清尿酸値の GWAS のデータを活用しました。(Nakatochi *et al*, Communications Biology, 2019)

注³ 医師が痛風と診断した 3,053 症例と尿酸値が正常であった 4,554 人(すべて日本人男性)を対象とした世界最大規模の痛風の GWAS のデータを活用しました。(Nakayama *et al*, Annals of the Rheumatic Diseases, 2020)

■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 (genome-wide association study [GWAS])

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 100 万カ所ほど調べ、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。本研究グループからこれまでに 6 報、痛風や高尿酸血症、血清尿酸値についての研究成果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 Communications 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)
- 4) 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)
- 5) 2020年のAnnals of the Rheumatic Diseases誌への発表内容
(より詳細な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発見)
 - 6) 2021年のRheumatology誌への発表内容
(性染色体上における血清尿酸値の変動に関わる遺伝子領域の発見)

※メンデルランダム化解析 (mendelian randomization [MR] 解析)

GWASなどのゲノム情報をもとに、興味のある環境因子(本解析では「コーヒーを飲む習慣」の有無)と疾病のリスク(本解析では「痛風」のリスク)との因果関係を推定する統計学的手法です。

メンデルランダム化解析では、本解析のように、ゲノム情報は生まれつき環境因子の影響を受けずランダムに分配されるという「メンデルの独立の法則」を前提としています。それにより、従来の観察研究(2因子の関連を単純に比較する研究)で問題となる交絡因子(見かけ上の関連をもつ第3の因子)の影響を排除できることが特徴です。

※痛風・高尿酸血症関連遺伝子

痛風は、血清尿酸値が高い「高尿酸血症」の状態を放置したのちに発症します。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*遺伝子などがあります。

- 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)
- 6) 2020年のAnnals of the Rheumatic Diseases誌への発表内容
(尿酸トランスポーターSLC22A13/OAT10が血清尿酸値低下や痛風発症リスク軽減に影響する)
- 7) 2021年のRheumatology誌への発表内容
(*URAT1*遺伝子のコモンバリエントとレアバリエントが痛風発症の予防に影響する)

■研究施設と研究者■

本研究は、国内の研究施設に所属する 9 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、白井雄也、中山昌喜、河村優輔の 3 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。

○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）

○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）、豊田優（助教）、清水聖子、四ノ宮成祥（学校長）、松尾洋孝（教授）

○名古屋大学大学院 医学系研究科 実社会情報健康医療学
中朽昌弘（准教授）

○The Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout)
市田公美(東京薬科大)、高田龍平(東京大)、中岡博史(佐々木研究所)、山本健(久留米大)、Tony R Merriman(オタゴ大)、J-MICC Study Group、若井建志(名古屋大)、清水徹(みどりヶ丘病院)、大山恵子、大山博司(両国東口クリニック)、長瀬満夫(長瀬クリニック)、日高雄二(赤坂中央クリニック)、中村好宏、鈴木聡子、岩澤聡子、中島宏、櫻井裕、角田正史(防衛医大)

■研究の分担内容■

研究デザイン：白井、岡田、松尾

研究デザイン支援：中山、河村

統計解析：白井、岡田

臨床データ解析：中山、河村、中朽、清水、松尾

研究助言及び論文執筆支援：豊田、四ノ宮

共同研究構築：岡田、松尾

論文執筆：白井、中山、河村、岡田、松尾

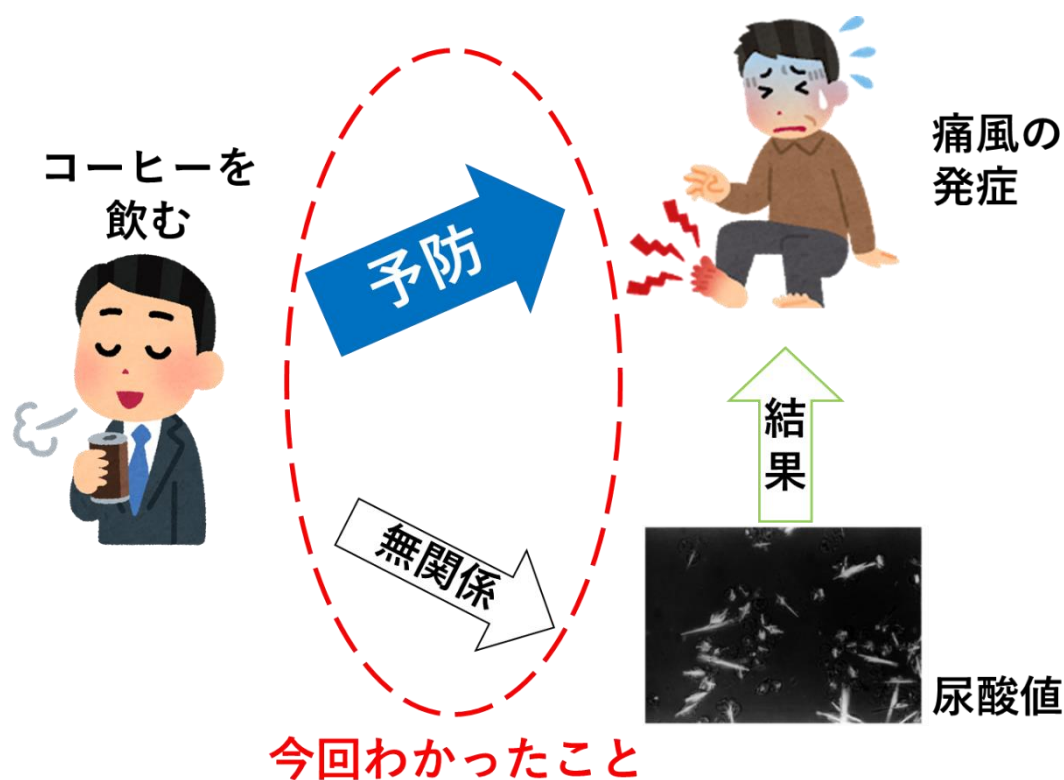


図1 「コーヒーを飲む」習慣は、「痛風」の発症を予防する

「痛風」は、血清尿酸値が高い「高尿酸血症」の状態を放置すると発症することが知られています。今回の研究で、「コーヒーを飲む」習慣が、痛風の発症リスクを下げる事が明らかになりました。しかしながら、「コーヒーを飲む」習慣は、血清尿酸値に影響を与えないことも示されたことから、コーヒーを飲むことにより、尿酸値を介さない痛風の予防効果が期待できることが分かりました。

(写真は尿酸結晶：「痛風」，今日の診断指針（第8版），医学書院より引用）