

2024年10月18日

377か所の痛風遺伝子座の同定に成功 ～4つの人種集団からなる262万人の遺伝子解析から～

■概要■

突然の激痛発作で知られる痛風は、生活習慣病の一つであり、日本には135万人の患者がいると推定されています。この痛風は、血清尿酸値が高い状態である高尿酸血症が続くことが原因で関節内に尿酸結晶が析出し、その結晶に免疫が反応して炎症を起こした結果として起こることが知られています。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝教授、大阪大学の白井雄也助教、岡田随象教授らの研究グループは、米国アラバマ大学の Tony Merriman 教授らとともに、国際共同研究により4つの人種集団からなる262万人の遺伝子解析から、生活習慣病である痛風を引き起こす原因となる遺伝子座377か所を同定することに成功しました。この中には、従来から知られていた尿酸を細胞内外へ輸送するタンパク質の他にも、免疫反応といった痛風の発症に関与すると思われる数多くの分子をコードする遺伝子が含まれていました。

この成果は、英国の遺伝学専門雑誌「Nature Genetics 誌」に掲載されました。

本研究は、食生活の欧米化などの生活様式の変化で増加している「痛風」の発症に関わる様々な分子をコードする遺伝子を、大規模で多様な集団を対象とした解析により見出した報告です。特に、痛風の炎症反応の進行過程に関わる遺伝子を明らかにできたことから、今後、痛風の分子的な発症メカニズムや新たな治療薬の開発につながることを期待できます。

■発表論文■

雑誌名：Nature Genetics 誌

著者：Tanya J. Major, Riku Takei, Hiroataka Matsuo ら合計 98 名の研究者と
5つの研究コンソーシアム

論文名：A genome-wide association analysis reveals new pathogenic pathways in gout

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01921-5>

掲載日：2024年10月15日（オンライン版として掲載）



■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

TEL : 04-2995-1482 (直通)

FAX : 04-2996-5187

E-mail : matsuo29@gmail.com

■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 佐藤事務官

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■

突然の激痛発作を引き起こすことで知られる「痛風」は、生活習慣病の一つです。この痛風は、(1) 血清尿酸値が高い状態である「高尿酸血症」が続くことが原因で関節内に尿酸結晶が析出し、(2) 尿酸結晶に免疫細胞が反応する、という2段階を経て引き起こされることが知られています。現在、日本には135万人の痛風患者、1,000万人以上の高尿酸血症患者がいると推定されています。痛風及び高尿酸血症は、慢性腎臓病(CKD)の原因となるほか、脳血管障害を引き起こす可能性が示唆されており、発症の予防や早期治療が大切です。

痛風は、特に「大量に飲酒」する「中高年」の「肥満」のある「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、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、分子遺伝疫学解析と機能・局在解析などを合わせ、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)を世界に先駆けて報告し、その後も数多くの痛風関連遺伝子座を同定してきました。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝教授、大阪大学の白井雄也助教、岡田随象教授らの研究グループは、米国のAlabama大学およびニュージーランドのOtago大学に所属するTony R. Merriman教授らとともに、国際共同研究により4つの人種集団からなる262万人の遺伝子解析を行いました。262万人の内訳は、痛風症例群120,295人と非痛風対照群2,503,087人です。また人種集団としての内訳は、

- ① ヨーロッパ系集団 (EUR) : 痛風症例 100,671 人と非痛風 2,106,212 人
- ② 東アジア系集団 (EAS) : 痛風症例 10,729 人と非痛風 82,817 人^注
- ③ ラテン系集団 (LAT) : 痛風症例 5,842 人と非痛風 236,114 人
- ④ アフリカ系集団 (AFR) : 痛風症例 3,053 人、非痛風 77,944 人

です。研究グループはまず、それぞれの集団においてGWASを行い、EURから291か所、EASから10か所、LATから10か所、AFRから2か所の、痛風関連遺伝子座(痛風を引き起こす原因となる遺伝子の場所)を見出しました。さらに、4集団の結果を合わせたメタ解析を行い、合計377か所の痛風関連遺伝子座を同定することに成功しました(図)。377か所のうち、149か所は新たに発見された遺伝子座でした。377か所の中には、従来から知られていた尿酸を細胞内外へ輸送するタンパク質の他にも、NLRP3 インフラマソーム活性の制御といった免疫反応の調整や、細胞浸透圧、

エピジェネティックリモデリングに関わるタンパク質をコードする遺伝子が含まれていました。特に免疫反応は、「尿酸結晶への反応」という痛風の発症に直接的に関与するものであり、今後、痛風の分子的な発症メカニズムや新たな治療薬の開発につながる事が期待できます。

この成果は、米国のAlabama 大学およびニュージーランドの Otago 大学に所属する Tony R. Merriman 教授らとともに、Otago 大学の Tanya J. Major 博士、Alabama 大学の Riku Takei 先生、防衛医科大学校の松尾洋孝教授らによる論文として、英国の遺伝学専門雑誌「Nature Genetics 誌」に掲載されました。

注 東アジア系集団のうち日本人の非痛風対照群は「日本多施設共同コホート研究」(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study; J-MICC study)の参加者を対象としています。J-MICC study の主任研究者は愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野・松尾恵太部分野長、事務局長は名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学・田村高志准教授です。

■参考資料・用語解説■

本研究の詳細については、以下のプレスリリース（英文）もご参照ください。

- Otago 大学のプレスリリース

<https://www.otago.ac.nz/news/newsroom/study-busts-myths-about-cause-of-gout>

- 23andMe のプレスリリース

<https://blog.23andme.com/articles/new-genetic-research-on-gout>

また、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) 2016 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)

※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) 2012 年の Nature Communications 誌への発表内容
(痛風遺伝子 *ABCG2* は腸管からの尿酸排泄の低下という新たな発症メカニズムによる高尿酸血症をもたらす)
- 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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■ (以下敬称略)

本研究は、日本の他、17か国(アメリカ、ニュージーランド、中国、イギリス、シンガポール、オーストラリア、スウェーデン、スペイン、オランダ、ルーマニア、フランス、アイルランド、チェコ、ドイツ、ノルウェー、韓国、スイス)の研究施設に所属する103の研究者または研究コンソーシアム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、日本からは松尾洋孝、白井雄也、岡田随象の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。

日本の研究施設に所属する研究者と研究コンソーシアムは下記のとおりです。

(「*」は J-MICC study の研究者)

○防衛医科大学校 分子生体制御学講座

中山昌喜(准教授)、河村優輔(医官)、豊田優(講師)、清水聖子(助教)、
四ノ宮成祥(前学校長)、松尾洋孝(教授)

○大阪大学大学院 医学系研究科 遺伝統計学

白井雄也(助教)、岡田随象(教授)

○東京大学医学部附属病院 薬剤部

高田龍平（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）

○公益財団法人佐々木研究所附属佐々木研究所 腫瘍ゲノム研究部
中岡博史（部長）

○久留米大学医学部 医化学講座
山本健（教授）

○愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野/J-MICC Study 主任研究者
松尾恵太郎*（分野長）

○東京薬科大学
市田公美（名誉教授）

○Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout) および
Asia Pacific Gout Consortium の一部、GlobalGout Genetics Consortium の一部
上記の日本人著者のほか、井ノ上逸朗（国立遺伝学研究所）、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）、若井建志*（名古屋大）、中村洋子*（千葉県がんセンター）、成松宏
人*（神奈川県立がんセンター）、栗木清典*（静岡県立大）、鈴木貞夫*（名古屋市立大）、
伊藤秀美*（愛知県がんセンター研究所）、菱田朝陽*（愛知医科大）、田村高志*（名古屋
大）、喜多義邦*（敦賀市立看護大）、小山晃英*（京都府立医科大）、有澤孝吉*（徳島大）、
池崎裕昭*（九州大）、田中恵太郎*（佐賀大）、郡山千早*（鹿児島大）、高田雄三（帝京
科学大）、中村好宏、上野美紀、早野貴美子、岩澤聡子、鈴木聡子、三好優香、中島宏、
櫻井裕、角田正史（防衛医科大）、伊藤利光（自衛隊中央病院）、井上勝央（東京薬科大）、
保嶋智也、湯浅博昭（名古屋市立大）

■研究支援■

本研究はゲノム支援、先進ゲノムの支援をいただいた痛風 GWAS の研究が基盤とな
っています。

また本研究は文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究「学術研究支援基盤
形成」コホート・生体プラットフォーム（CoBiA；研究支援代表者 東京大学医科学研
究所・醍醐弥太郎特任教授）による「コホートによるバイオリソース支援活動」（J-MICC
study）の研究支援を受けて実施しています。

プレスリリース

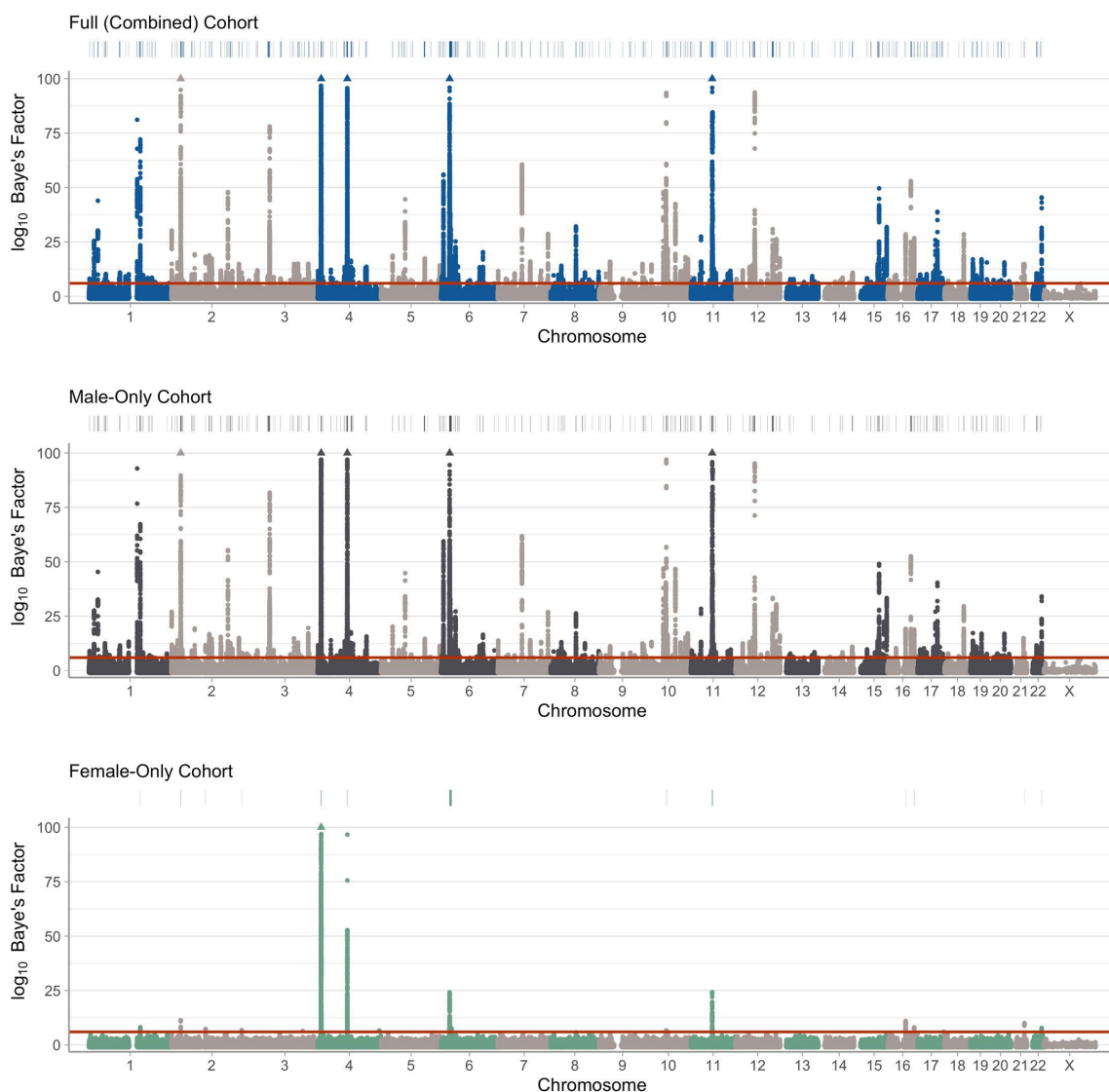


図 4人種 262 万人の解析結果（マンハッタンプロット）

上のパネルから順に、男女を合わせた結果、男性のみ、女性のみを示しています。それぞれのパネルの横軸は染色体（1番から22番までとX染色体）、縦軸は有意差（高いほど痛風と関連している可能性が高い）、赤い線は有意水準をそれぞれ意味しています。それぞれのパネルにおけるピークのうち、赤い線を超えた部分は、痛風に関連する有意な遺伝子座が存在する場所を意味します。それぞれ、男女で319か所、男性のみで266か所、女性のみで17か所の遺伝子座がありました。

（図は論文の Extended Data Figure 5 より引用）