



報道関係者各位

2015年1月29日

防衛医科大学校

久留米大学

国立遺伝学研究所

痛風の発症に関わる新たな遺伝子領域を発見

—どの病型になりやすいかの予測も可能に—

■概要■

生活習慣病の一つである痛風は、激しい関節痛を引き起こすのみならず、高血圧、脳卒中などのリスクとなることが知られています。近年の遺伝子研究により、痛風の発症には遺伝的要因が関与していると考えられていましたが、その全容はまだ明らかになっておりません。

この度、松尾洋孝（防衛医科大学校講師）、山本健（久留米大学教授）、中岡博史（国立遺伝学研究所特任研究員）、中山昌喜（防衛医科大学校医官）、崎山真幸（同）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ました。今回の研究は、アンケート用紙などによる自己申告の痛風症例は対象とせず、医師により確実に診断された痛風症例のみを対象とした世界で初めてのGWASです。このため、痛風の病型ごとの違いを見るような詳細な解析が可能であり、病型ごとに異なる遺伝子領域が関連していることも発見しました。

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）」に掲載されるに先立ち、オンライン版（2月2日付け）に掲載される予定です。

本研究は、近年増えつつある痛風患者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す。この発見により、痛風を発症するリスクの高いヒトを早期に見つけ出し、さらにどの病型になりやすいかを予測でき、個人差に応じた治療薬の選択につながる事が期待されます。痛風に対する新たな視点からの予防法や治療薬の選択に有用であり、医療費の削減につながる事が多いに期待されます。

■発表雑誌■

雑誌名： Annals of the Rheumatic Diseases（英国医学専門雑誌）

論文名： Genome-wide association study of clinically-defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes

掲載日： 日本時間2月2日18時／英国時間2月2日9時

※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 講師 松尾洋孝、医官/3等空佐 中山昌喜
医官/3等陸佐 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)

aknak@ndmc.ac.jp (中山)

sakiyama@ndmc.ac.jp (崎山)

shinomi@ndmc.ac.jp (四ノ宮)

久留米大学

医学部 医化学講座 教授 山本健

TEL : 0942-31-7544 FAX: 0942-31-4377

E-mail : yamamoto_ken@med.kurume-u.ac.jp (山本)

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

人類遺伝研究部門 特任研究員 中岡博史、教授 井ノ上逸朗

TEL : 055-981-6798

E-mail : hnakaoka@nig.ac.jp (中岡)

itinoue@lab.nig.ac.jp (井ノ上)

■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 内堀

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

E-mail : adm018@ndmc.ac.jp

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

久留米大学

医学部 医化学講座 事務担当秘書 江越

TEL : 0942-31-7544 FAX: 0942-31-4377

E-mail : nakasima@med.kurume-u.ac.jp

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

広報 室長 鈴木睦昭

TEL : 055-981-5873

E-mail : infokoho@nig.ac.jp

(別添資料)

■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、遺伝的要因の関与も考えられていました。

今回、松尾洋孝（防衛医科大学校講師）、山本健（久留米大学教授）、中岡博史（国立遺伝学研究所特任研究員）、中山昌喜（防衛医科大学校医官）、崎山真幸（同）らの研究グループは、ヒトゲノム全体に分布する一塩基多型（遺伝子の個人差のこと）を調べるゲノムワイド関連解析（GWAS）を行い、痛風の発症と関連する遺伝子を探しました。

痛風症例は、みどりヶ丘病院（高槻市；清水徹副院長）、京都工場保健会診療所（京都市；清水徹医師）及び両国東ロクリニック（東京都；大山博司理事長）の男性患者を対象とし、対照者はバイオバンク・ジャパン^{*1}及び浜松市での健診における疫学研究^{*2}の参加者で、尿酸値が正常で痛風の無い男性を対象としました。

まず一次解析^{*3}として、945人の日本人男性痛風患者と、対照者1,213人の、約70万か所の一塩基多型を比較しました。次に二次解析^{*3}として、痛風の発症と関連する候補と考えられた一塩基多型については、別の集団（痛風患者1,048人と対照者1,334人）を対象として、再現性があるかどうかを追加検証しました。その結果、ABCG2遺伝子の領域、SLC2A9遺伝子の領域、MYL2遺伝子とCUX2遺伝子の間（MYL2-CUX2）の領域、GCKR遺伝子の領域、CNIH-2遺伝子の領域の計5か所で強い関連が見られました（図）。このうちMYL2-CUX2領域、GCKR領域、CNIH-2領域の3か所で、世界で初めてGWASの厳しい基準を満たす強い関連性が見られました。

今回の研究は、アンケート用紙などによる自己申告の痛風症例は対象とせず、医師により確実に診断された痛風症例のみを対象とした世界で初めてのGWASです。このため、痛風の病型ごとの違いを見るような詳細な解析が可能であり、病型ごとにどの遺伝子領域が特に関連しているかについても検討しました。その結果、ABCG2領域は腎負荷型の痛風、SLC2A9領域は腎排泄低下型の痛風にそれぞれ関連が強いことが発見されました。

本研究は、近年増えつつある痛風患者の遺伝的リスクを発見するためには、どの遺伝子が重要であるのかを見出しました。この発見は、痛風を発症するリスクの高いヒトを早期に見つけ出し、予防をすることで、「生活の質（Quality of Life, QOL）」の維持・向上につながるものと考えられます。さらにどの病型になりやすいかを予測することで、痛風に対する新たな視点からの治療薬の選択に有用と考えられ、個人差に応じた適切な医療の実施により、医療費の削減につながることで多に期待されます。

^{*1} バイオバンク・ジャパンは、文部科学省の委託事業「オーダーメイド医療の実現プログラム」として2003年に設立された、ヒトの生体試料と関連する情報が組織的に管理された貯蔵庫で、プログラムリーダーは理化学研究所統合生命医科学研究センター・久保充明副センター長。

^{*2} 日本多施設共同コーホート（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。

^{*3} 一次解析と二次解析で、合計1,993人の痛風患者と2,547人の対照者を解析しました。このGWASは、文部科学省科学研究費新学術領域研究「ゲノム支援」のサポートを受け、実施しました。

(別添資料)

■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。

※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。

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について)は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20091105.html

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ことについて)は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

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

東京薬科大 : <http://www.toyaku.ac.jp/press/detail/id/2023/year/0/publish/9/>

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archive/20130618.html

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メカニズムについて)は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

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

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ことについて)は、以下のプレスリリースをご参照下さい。

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

※痛風・高尿酸血症の病型分類

同研究グループは、痛風・高尿酸血症の分類として「腎排泄低下型」「腎負荷型」という概念を提唱しました。詳細は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メカニズムについて)のプレスリリースをご参照下さい。

東京薬科大 : http://www.toyaku.ac.jp/news/detail_j/id/1778/

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

東大病院 : http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20120404.html

なお、同研究グループからは、「パーキンソン病と痛風の発症年齢に対する痛風遺伝子ABCG2の対称的な影響」(2015年1月20日発表)も最近報告しました。これを含む関連研究成果はこちら(<http://ndmc-ipb.browse.jp/research.shtml>)をご覧ください。

(別添資料)

■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 40 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、松尾洋孝、山本健、中岡博史、中山昌喜、崎山真幸の 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
松尾洋孝 (講師)、中山昌喜 (医官・研究科生)、崎山真幸 (医官・研究科生)、
千葉俊周 (専門研修医官)、清水聖子、阿部淳子、河村優輔 (初期研修医官)、
四ノ宮成祥 (教授)
- 同・数学研究室
中村好宏 (准教授)
- 同・衛生学公衆衛生学講座
中島宏 (講師)、櫻井裕 (教授)
- 同・共同利用研究施設
高田雄三 (助教)
- 同・内科学講座
尾上祐行 (助教)
- 同・病態病理学講座
岩屋啓一 (准教授)
- 同・医学科学生
寺重翔 (6 年)、小縣開 (5 年)、立川誠四郎 (4 年)
- 久留米大学 医学部 医化学講座
山本健 (教授)
- 情報・システム研究機構 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 (特任研究員)、井ノ上逸朗 (教授)
- 理化学研究所統合生命医科学研究センター
高橋篤 (チームリーダー)、久保充明 (副センター長)
- 東北大学東北メディカル・メガバンク機構
檀上稲穂
- 名古屋大学大学院 医学系研究科 予防医学
銀光、岡田理恵子、森田えみ、内藤真理子 (准教授)
- 同・医療行政学
浜島信之 (教授)
- 両国東ロクリニック
徳増淳美、大山博司 (理事長)
- 自衛隊中央病院 メンタルリハビリテーション科
伊藤利光 (部長)
- 東京大学医学部附属病院 薬剤部
高田龍平 (講師)、鈴木洋史 (教授)
- 東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室
井上勝央 (教授)
- 金沢大学 医薬保健研究域薬学系分子薬物治療学
加藤将夫 (教授)
- 理化学研究所 バイオリソースセンター

(別添資料)

中村幸夫 (室長)

- 大阪大学大学院 医学系研究科 生体システム薬理学
金井好克 (教授)
- 東京慈恵会医科大学 慢性腎臓病病態治療学講座
細谷龍男 (教授)
- 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室
市田公美 (教授)
- みどりヶ丘病院
清水徹 (副院長)

■研究の分担内容■

研究デザイン：

松尾、山本、中岡、中山、崎山、千葉、井ノ上、四ノ宮

研究デザイン助言：

高橋、中村 (好)、中島、高田 (雄)、高田 (龍)、櫻井、鈴木、金井、細谷、久保
痛風検体収集及び臨床データ解析：

松尾、中山、崎山、千葉、徳増、市田、大山、清水 (徹)

対照群検体収集及び臨床データ解析：

高橋、銀光、岡田、森田、内藤、浜島、久保

遺伝子解析：

松尾、山本、中山、崎山、千葉、高田 (雄)、檀上、清水 (聖)、阿部、

河村、寺重、小縣、立川、中村 (幸)、四ノ宮

統計解析：

中岡、高橋、中村 (好)、中島、櫻井

データ解析：

松尾、山本、中岡、中山、崎山、千葉、高橋、中村 (好)、中島、久保、四ノ宮

研究助言及び論文執筆支援：

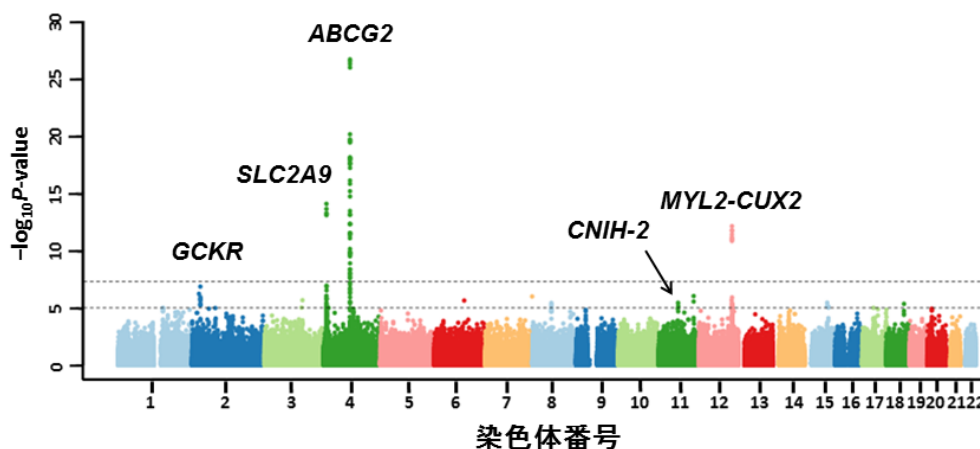
中村 (好)、中島、尾上、岩屋、伊藤、高田 (龍)、井上、加藤、井ノ上

論文執筆：

松尾、山本、中岡、中山、崎山、千葉、高橋、四ノ宮

(別添資料)

【図】日本人男性の痛風患者におけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果



日本人の痛風患者 945 人と対照者 1,213 人についての GWAS の結果 (一次解析) で、第 1~22 番染色体までの約 70 万か所の一塩基多型 (横軸) における痛風との関連の強さ (縦軸) をグラフ化したもので、プロットが上に行くほど痛風との関連が強い一塩基多型であることを表しています。図に示す 5 か所の遺伝子領域で痛風との強い関連性を認め、別の集団でも関連性が再現 (二次解析) されました。