

報道の解禁時間は**日本時間 11 月 5 日 (木) 午前 4 時** (米国東部時間 11 月 4 日 (水) 午後 2 時) となります。(新聞掲載は 5 日朝刊以降解禁となりますのでくれぐれもご注意ください。)



[PRESS RELEASE]

2009 年 10 月 30 日

東京大学医学部附属病院

痛風遺伝子の発見

～痛風の主要病因遺伝子の同定は世界初：尿酸排泄トランスポーター ABCG2～

痛風は、高尿酸血症に引き続いておこる生活習慣病で、激しい関節痛を生じるのみならず、高血圧や腎臓病などのリスクとなります。しかし、稀な先天異常による痛風を除き、大部分の痛風については原因が不明でした。この度、防衛医科大学校の松尾洋孝助教、東京大学医学部附属病院の高田龍平助教、東京薬科大学の市田公美教授らの研究グループは、「分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」を行い、尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 が、痛風の主要な病因遺伝子であることを発見しました(米国科学誌「Science Translational Medicine」米国東部時間 4 日午後 2 時発表)。ABCG2 遺伝子の変異による機能低下は痛風患者の 8 割に見いだされ、さらに、痛風発症のリスクが 26 倍も高まる変異パターンを痛風患者の 1 割が持っていることがわかりました。本研究は、ありふれた生活習慣病の 1 つである痛風の主要な病因遺伝子の世界初の実験的発見であり、病態のさらなる解明や新たな予防法・治療薬の開発につながることを期待されます。

【発見の詳細】

痛風は、高尿酸血症に引き続いておこる生活習慣病で、激痛を伴う関節痛を生じるのみならず、高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスクとなることが知られています。生活習慣の欧米化および高齢化に伴い患者の頻度が増加していますが、食生活を含む生活習慣のほか、遺伝的要因も関与していることが予測されていました。しかし、原因がわかっているのは非常に稀な先天性尿酸代謝異常による痛風のみであり、大部分の痛風については原因が不明でした。

この度、防衛医科大学校の松尾洋孝助教、東京大学医学部附属病院の高田龍平助教、および東京薬科大学の市田公美教授らの研究グループは、「トランスポーター (注 1) の分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」を行い、尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 が、痛風の主要な病因遺伝子であることを世界に先駆けて発見しました。本研究では、痛風発症のリスクが 26 倍高まるような ABCG2 遺伝子の変異パターンが、日本人の痛風患者の 10 人に 1 人に認められることがわかりました。また、ABCG2 遺伝子の変異による ABCG2 トランスポーター (注 2) の機能低下は痛風患者の 8 割に見られることもわかりました。

ヒトにおいて尿酸は、3 分の 2 が腎臓から尿中へ、のこりの 3 分の 1 は主に腸管から大便

中へ排泄されることが知られていました。本研究の対象である ABCG2 トランスポーターは、腎臓や腸管に発現していることから、これらの臓器から体の外への尿酸排泄に関わるトランスポーターであることが示唆されました。さらに、ABCG2 遺伝子のありふれた遺伝子変異パターンの個人差が、血液中の尿酸値の個人差および痛風発症リスクの個人差につながることがわかりました。本研究は、ありふれた生活習慣病の 1 つである痛風において、主要な病因遺伝子を初めて発見するとともに、その病態解明のための重要な証拠を見いだしており、新たな視点からの予防法や治療薬の開発につながることで大いに期待されます。

(注 1) トランスポーター

細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（栄養分、薬物、毒物など）の輸送を担うタンパク質の総称。濃度勾配に逆らった物質の移動や、親油性が低く生体膜を受動的に通過できない物質の移動は、トランスポーターを介して能動的に輸送される。

(注 2) ABCG2 トランスポーター

ATP-binding cassette (ABC) を持つ ABC トランスポーターの一つであり、小腸・腎臓をはじめとする多くの組織に発現している。抗癌剤を含む多数の薬物や発がん性物質などの細胞内から細胞外方向への排出を行い、P-糖タンパク質 (MDR1/ABCB1) などとともに異物からの生体防御を担っていることが知られている。

ABCG2 は「ATP-binding cassette (ABC) subfamily G member 2」の略称。

【補足説明】

1. 生活習慣病における画期的な主要病因遺伝子の発見

生活習慣病などのコモンディゼーズ（ありふれた疾患 “common diseases”）を対象としたこれまでのゲノムワイド関連解析などで同定される疾患関連遺伝子は、通常、リスクの増加が 2 倍以下のものがほとんどです。したがって、今回の発見のように、生活習慣病の遺伝子解析において 1 割もの症例に 26 倍のリスクの増加を見いだしたことは、疾患の病態解明にせまる日本発の大きな発見と考えられます。また、本研究では、病因となる ABCG2 遺伝子が、高容量性の尿酸排泄トランスポーターとして、健康な人体の生理機能の維持に重要な役割を担っていることもあわせて確認できました。さらに、尿酸排泄トランスポーターの機能低下の個人差が痛風の病態に関わることを見いだすことができました。

2. 痛風遺伝子 ABCG2 の機能低下は、痛風の患者の 8 割に見られる

本研究では、上述のように、痛風のリスクを 26 倍高める変異のパターンが解析した日本人の痛風症例の 10% に認められることを見いだしましたが、この他にも、痛風のリスクを 4 倍高める変異パターンが日本人の痛風症例の 23% に認められ、さらに、3 倍高める別の変異パターンが痛風症例の 45% に見いだされました。これにより、ABCG2 トランスポーターの機能

低下が、日本人の痛風症例の約 8 割に見られることがわかり、痛風の予防や治療の標的として ABCG2 トランスポーターが極めて重要であることがわかりました。この変異パターンは、ABCG2 遺伝子の Q126X と Q141K という 2 つの変異を調べるだけで予測できることもわかり、簡便な検査によりリスクの予測が可能であることを見いだしました。また、Q126X という ABCG2 遺伝子の変異は、ABCG2 トランスポーターの機能を完全に消失させ、その変異のみで痛風発症のリスクを 6 倍高めることや、解析した日本人の痛風症例の 13.5% に認められることがわかりました。

3. ヒトにおける尿酸の特徴

ヒトを含む霊長類の一部では尿酸代謝酵素であるウリカーゼが欠損しているため、尿酸はプリン代謝の最終代謝産物となり、ヒトの血清尿酸値は、マウスなどの他の哺乳類と比較しても、高値を示すことが知られています。したがって、尿酸に関連するヒトの疾患については、代謝や排泄動態が異なるため、ノックアウトマウス（特定の遺伝子を破壊して欠失させたマウス）などのモデル動物を用いた解析は困難であることが多く、今回実施された研究のように、ヒトの疾患を対象とした「分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」が極めて有効な研究手法と言えます。

4. 第 3 のヒトの尿酸トランスポーター ABCG2 は尿酸の排泄を司る

このようなヒトを対象とした分子機能を指標とする遺伝学的な研究アプローチにより、腎臓において尿酸の再吸収を司る 2 つのトランスポーターがこれまでに同定されていました。まず、Urate transporter 1 (URAT1) が日本発で報告されました (Enomoto A, et al. Nature 2002; 417: 447-52)。つぎに、今回の研究の著者である防衛医大の松尾洋孝助教と大阪大学の金井好克教授らが、Glucose transporter 9 (GLUT9) を同定しました (Matsuo H, et al. Am J Hum Genet 2008; 83: 744-51)。今回の研究の対象となった 3 つ目のトランスポーター ABCG2 はこれまでの 2 つの尿酸トランスポーターとは異なり、ヒト尿酸排泄トランスポーターであることが示唆されました。これらの血清尿酸値の調節に不可欠な 3 つの尿酸トランスポーターは、すべて日本のトランスポーター研究者による臨床遺伝学的な研究アプローチにより見いだされ、疾患との関連や健康な人体における役割が明らかにされました。

5. 尿酸の両面性；長寿との関連と疾患リスク

血液中の尿酸値が高い状態、すなわち高尿酸血症は、痛風のみならず高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスクとなることが知られています。しかしその一方で、尿酸は強い抗酸化作用を有しており、長寿にも関連することが示唆されています。抗酸化作用が強いものとしてはビタミン C が有名ですが、ヒトにおいては、尿酸のほうがビタミン C よりも遥かに高い抗酸化作用を発揮していることが報告されています。前述のウリカーゼの欠損のために、ヒトは他の哺乳類よりも血液中の尿酸値が高い状態となっていますが、そのために他の哺乳類よりも長寿であると考えられています。つまり、ヒトの祖先は、ウリカーゼの欠損により

長寿を手に入れるとともに、痛風を含む種々の疾患リスクも同時に背負うことになったとも言えます。痛風については、古くから「贅沢病」、あるいは「王様の病気“Disease of Kings”」として認知されており、2500年前にヒポクラテスが最初に記載して以来、ニュートン、ダーウィン、レオナルドダヴィンチ、ローマ皇帝チャールズ 5 世などの著名人も痛風発作に苦しんでいたことが記録に残っています。

6. なぜ ABCG2 遺伝子を解析したのか？

2004年に台湾の研究グループにより、ヒトの第4染色体長腕に未知の痛風遺伝子が存在する候補領域があることが報告されていました。そのため、この領域に存在するトランスポーターに着目し、個人差が大きく、かつ尿酸と構造が類似した物質を輸送するトランスポーター遺伝子である ABCG2 が最も有望な候補であると本研究グループは考えました。

7. 痛風遺伝子の発見に至った本研究の方法について

1) 尿酸排泄を司る ABCG2 トランスポーター

従来のゲノム解析では見いだすことのできなかった痛風の主要な病因遺伝子の探索のために、本研究グループはこれまでにない研究アプローチ「分子機能を指標とした大規模遺伝子解析“function-based genetic analysis”」を実施しました。ABCG2 トランスポーターが尿酸を輸送する能力があるかどうかについて、ABCG2 トランスポーターを発現させた細胞を用いて調べたところ、尿酸を高容量性に輸送することがわかりました。90名の高尿酸血症の症例を対象に、血液からゲノム DNA を抽出して、ABCG2 の遺伝子全体の配列を詳細に解析しました。これにより、アミノ酸変化を伴う6つの遺伝子変異を見いだしました。この6つの変異が ABCG2 トランスポーターによる尿酸輸送にどのように影響するかを検討したところ、Q126X を含む4つは完全に機能を消失させ、Q141K は機能を半分に減少させることがわかりました。そこで、739名の日本人の健康診断受診者のサンプルについて、血清尿酸値と ABCG2 の変異による関係を解析したところ、変異が存在することにより血清尿酸値が上昇することがわかりました。これらの所見と、ABCG2 トランスポーターの腎臓や腸管における発現パターンから、ABCG2 トランスポーターが腎臓と腸管からの尿酸排泄を司ることが示唆されました。

2) 痛風の主要な病因遺伝子 ABCG2 の同定

さらに、高尿酸血症や痛風の発症における ABCG2 トランスポーターの役割を解析するために、日本人男性の痛風症例161例を含む228名の高尿酸血症症例と、血清尿酸値が正常な日本人男性865名を対象として、ABCG2 の主な遺伝子変異について検索しました。その結果、Q126X という ABCG2 の遺伝子変異は、高尿酸血症と痛風の両方の発症リスクを増加させることがわかり、痛風の発症により強く関与することが明らかとなりました。また、ハプロタイプ頻度解析という方法により、ABCG2 遺伝子の Q126X と Q141K という2つの変異は、1つの染色体上では同時に存在しないことが明らかになりました。したがって、これらの2つの変異を調べるだけでヒトの ABCG2 トランスポーターの機能低下の程度をほぼ予測できること、痛風

の症例の 10%には ABCG2 トランスポーターの機能が 4 分の 1 以下になる遺伝子変異パターンが認められ、痛風の発症リスクを 26 倍高めることが明らかとなりました。

【研究施設と研究者】

本研究は、日本国内 11 箇所の研究施設に所属する 34 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。(研究代表者：防衛医科大学校 松尾洋孝 (助教))

防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾洋孝 (助教)、中山昌喜、井上寛規、守本祐司 (准教授)、四ノ宮成祥 (教授)

東京大学医学部附属病院 薬剤部 高田龍平 (助教)、池淵祐樹、伊藤晃成 (准教授)、鈴木洋史 (教授)

東京薬科大学 病態生理学講座 市田公美 (教授)

防衛医科大学校 数学研究室 中村好宏 (准教授)、同・法医学講座 高田雄三 (助教)、同・防衛医学研究センター 異常環境衛生研究部門 渡辺智 (助教)、藤田真敬 (准教授)、同・内科学講座 鎌倉恵子 (准教授)、同・小児科学講座 野々山恵章 (教授)、同・衛生学・公衆衛生学講座 櫻井裕 (教授)、同・医学科学生 草薙恭圭 (5 年)、千葉俊周 (6 年)、田所慎 (4 年)

東邦大学理学部生物学科 及川雄二、丹羽和紀 (准教授)

藤田保健衛生大学 医療科学部公衆衛生学教室 鈴木康司 (講師)

名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学／医学推計・判断学 岡田理恵子、内藤真理子 (講師)、西尾和子、菱田朝陽、若井建志 (准教授)、浜島信之 (教授)

自衛隊横須賀病院 西山純一郎 (診療部長)

自衛隊呉病院 堂本英治

聖隷福祉事業団 浅井八多美

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科学講座 細谷龍男 (教授)

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)

【発表雑誌】

雑誌名 : Science Translational Medicine (注3)

(H. Matsuo, T. Takada, K. Ichida, T. Nakamura, A. Nakayama, Y. Ikebuchi, K. Ito, Y. Kusanagi, T. Chiba, S. Tadokoro, Y. Takada, Y. Oikawa, H. Inoue, K. Suzuki, R. Okada, J. Nishiyama, H. Domoto, S. Watanabe, M. Fujita, Y. Morimoto, M. Naito, K. Nishio, A. Hishida, K. Wakai, Y. Asai, K. Niwa, K. Kamakura, S. Nonoyama, Y. Sakurai, T. Hosoya, Y. Kanai, H. Suzuki, N. Hamajima, N. Shinomiya, **Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population.**
Sci. Transl. Med. 1, 5ra11 (2009).)

掲載日 : 日本時間 11 月 5 日 / 米国東部時間 11 月 4 日 (オンライン版として掲載)

本研究は、日本の研究グループの原著論文として初めてScience Translational Medicine誌に掲載されます。

(注3) Science Translational Medicine誌について

Science Translational Medicine は、2009 年 10 月に創刊されたばかりの米国科学雑誌「Science」の姉妹誌です。Science の発行者である非営利団体、米国科学振興協会 (AAAS) により発行され、基礎研究の成果を医療現場で積極的に応用することを目指し、人々の健康と生活の質 (QOL) の向上をもたらす可能性がある優れた科学に焦点をあてた新しい科学誌です。(Science Translational Medicine の website より抜粋、改編)

参考 URL :

- ・ Science Translational Medicine (<http://stm.sciencemag.org/>)
- ・ 上記雑誌創刊時の紹介記事
(http://www.eurekalert.org/pub_releases/translations/OCT7SciTMpressrelease-J.pdf)

【注意事項】

日本時間 11 月 5 日午前 4 時 (米国東部時間 11 月 4 日午後 2 時) 以前の公表は禁じられています。
(新聞掲載は **5 日朝刊**以降、解禁となります。)

《本件に関するお問合せ先》

防衛医科大学校

分子生体制御学講座 助教 松尾洋孝

電話：04-2995-1482（直通） E-mail：hmatsuo@ndmc.ac.jp

東京大学医学部附属病院

薬剤部 助教 高田龍平

電話：03-3815-5411（内線 37514） E-mail：tappei-tky@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

防衛医科大学校

分子生体制御学講座 担当：保持（やすもち）

電話：04-2995-1482（直通）

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター 担当：渡部

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
