

高尿酸血症発症に対する *ABCG2* 遺伝子変異と  
環境要因の影響力の強さの比較検討についての研究

なかやま あきよし  
中山 昌喜

(分子生体制御学専攻)

防衛医科大学校

平成 29 年度

## 目次

第1章 背景 .....	1
第2章 目的 .....	6
第3章 対象と方法 .....	7
第4章 結果 .....	11
第5章 考察 .....	13
第6章 結論 .....	19
謝辞 .....	20
付記 .....	21
単語・略語説明 .....	22
参考文献 .....	27
図表 .....	36

## 第1章 背景

「風に吹かれても痛い」といわれる痛風の歴史は古く、紀元前 2,640 年の古代エジプトでは既にこの疾患が知られており、当時の医学書（パピルス）に記載されている<sup>1)</sup>。それから約二千年後、紀元前 5 世紀の古代ギリシアにおいて、医学の父ヒポクラテスはいみじくも痛風の発症要因として「性別」「加齢」「肥満」及び「飲酒」を挙げており<sup>2,3)</sup>、これらの要因は現代の疫学研究においてもその正しさが認められている<sup>4-6)</sup>。すなわち、痛風は「中年以降」で「肥満」があり、「大酒家」である「男性」ほど発症しやすいことが分かっている。

痛風は激しい関節痛発作を特徴とする疾患であり、その発症は血清尿酸値の上昇、すなわち高尿酸血症の持続に起因している。2,500 年前にヒポクラテスが「生活習慣の乱れ」と要因を指摘したように、これらを原因とする疾病、すなわち生活習慣病のひとつである痛風・高尿酸血症は、現代の日本において増加の一途をたどっている。今日では、本邦の成人男性の 2～3 割、実に 1,000 万人以上が高尿酸血症を、そして 100 万人以上が痛風を有しているといわれている。

また「加齢」を背景とした発症についても若年化が進み、最近では 20 代以下での発症も見られるようになった<sup>7)</sup>。さらに近年の疫学研究からは<sup>8,9)</sup>、痛風が循環器疾患や腎疾患発症と関連することも指摘されており、早期介入の必要性が高い疾患である。

ところで、痛風の発症要因に「遺伝」を挙げたのは、紀元後 2 世紀のローマ帝国時代に活躍したガレノスである<sup>2)</sup>。しかし、その痛風の遺伝要因の正体は、遺伝子解析技術が進歩する 20 世紀後半まで不明であった。さらに、当初見出された痛風の原因遺伝子は、Lesch-Nyhan 症候群など痛風を伴う稀な先天性疾患から同定されたものに限られており、生活習慣病としての高尿酸血症や痛風といった多因子疾患の原因遺伝子は依然として分かっていなかった (図 1)。

20 世紀末から近年にかけて、コンピュータの性能は飛躍的に向上し、遺伝子解析技術にも大きな進歩がもたらされた。そして、ヒトゲノムの全塩基配列の解析がなされ、またゲノムワイド連鎖解析やゲノムワイド関連解析(GWAS; genome-wide association study)によるヒトゲノム全体の網羅的な解析手法が登場した。このような網羅的な解析手法は、遺伝性疾患・多因子疾患の区別を問わず、疾患の原因遺伝子の探索に広く使われるようになった<sup>10, 11)</sup>。

2002 年及び 2008 年、血清尿酸値を調整する遺伝子として、まず尿酸再吸収輸送体 (トランスポーター) の遺伝子である urate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子<sup>12, 13)</sup>と glucose transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) 遺伝子<sup>14)</sup>が同定され、どちらも遺伝性疾患である腎性低尿酸血症(RHUC; renal hypouricemia)の原因遺伝子であることが報告された。RHUC はその名の通り血清尿酸値が低値を示すという、高尿酸血症や痛風とは真逆の特徴を持つ<sup>15, 16)</sup>。この疾患は日本人に多く、有病

率は日本人の約 0.3%、38 万人にのぼると推計されている<sup>17)</sup>が、疾患の認知度は医療従事者においても高くはない。そこで我々の研究グループは世界初の RHUC のガイドラインである『腎性低尿酸血症診療ガイドライン』を策定し<sup>17)</sup>、患者・医療従事者双方に活用を呼びかけている。

このようにして進展してきた尿酸関連遺伝子の探索研究の結果として、ついに 2009 年、我々の研究グループなどにより、尿酸排泄輸送体 ATP-binding cassette (ABC), subfamily G, member 2 (*ABCG2/BCRP*) 遺伝子が生活習慣病としての高尿酸血症・痛風の主要原因遺伝子であることが同定された<sup>18, 19)</sup>。この遺伝子の一塩基多型(SNP; single nucleotide polymorphism)解析において見出された、頻度の高い変異である Q126X 変異と Q141K 変異(図 2)の 2 つの変異を調べたところ、以下の特徴的な性質が判明した。すなわち、①Q126X は機能消失型変異であり、Q141K は機能半減型変異であること(図 3)<sup>18)</sup>、②この 2 つの変異を調べることで、ヒトの体内における輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能は、「機能正常(機能低下無し)」「機能 3/4」「機能 1/2」「機能 1/4」「機能 0(機能無し)」に推定して分類可能であること<sup>18, 20)</sup>、の 2 点である(詳細は『第 3 章 方法』で説明する)。

尿酸値正常の対照群と痛風患者群の比較<sup>7, 18)</sup>からは、輸送体 ABCG2 の機能低下がある患者では、機能低下がない場合に比して痛風のリスク(オッズ比)は 3 倍以上高くなる。また、ABCG2 輸送体に何らかの機能低下を持つヒトは痛風患

者全体のほぼ4分の3を占め、重度機能低下を持つヒトの割合は、対照群の1.2%に比して、患者群では約5%を占める（図4）<sup>7,18)</sup>。以上の結果から、*ABCG2* 遺伝子が痛風・高尿酸血症の主要な病因遺伝子であることが示され、ここで2世紀にガレノスが指摘した遺伝要因の正体が初めて明らかとなった。

その後も、我々を含む多くの研究グループから痛風・高尿酸血症と関連する遺伝子が多数報告されたが<sup>21-31)</sup>、*ABCG2* 遺伝子を超える大きなリスクとなる遺伝子は報告されていない<sup>32)</sup>。*ABCG2* 遺伝子変異のさらなる解析により、「腎外排泄低下型」を含む「腎過負荷型」という痛風・高尿酸血症の新たな病型分類が提唱され<sup>20,33)</sup>、また*ABCG2* が若年発症する痛風の主要な原因遺伝子であること<sup>7)</sup>も判明した。一方で、パーキンソン病の発症年齢と*ABCG2* 輸送体の機能は逆相関することも指摘されている<sup>34)</sup>。

このようにして現在では、前述の尿酸再吸収輸送体 URAT1 及び GLUT9、そして尿酸排泄輸送体 *ABCG2* の3つの輸送体は、その遺伝子変異がヒトにおける血清尿酸値に大きな変動をもたらす代表的な分子として知られるようになり（図5）、それぞれ高尿酸血症・痛風の創薬における標的分子として研究が進められている。

しかし、これまでの研究で示された遺伝要因の解析は、すべて患者個人のリスク評価と遺伝子変異がもたらす機能変化の解明が主体であり、集団のリスク

評価の観点からは調べられていなかった（図6）。また、「加齢」「肥満」及び「飲酒」といった環境要因と、*ABCG2* 遺伝子変異という遺伝要因の間における影響力の比較検討はなされていなかった。これらの評価は、遺伝子診療についての医療政策の立案・施策といった公衆衛生学的アプローチを推進するために必要な情報となるだけではなく、ゲノム個別化医療におけるリスク比較に活用できる情報としても重要である。そこで本研究では、高尿酸血症の発症における集団のリスクについて評価を行い、さらに遺伝要因と環境要因の影響力の大きさの違いについても比較検討を行った。

## 第2章 目的

本研究の目的は、まず尿酸排泄輸送体遺伝子 *ABCG2* の機能低下型変異が高尿酸血症の発症に及ぼす、集団のリスクとしての影響力を検討することにある。

あわせて、高尿酸血症発症における典型的な要因である「性別」「加齢」「肥満」及び「飲酒」についての影響力も調べ、これらの遺伝要因・環境要因間での影響力の強さを比較検討する。

次に、血清尿酸値そのものの上昇に及ぼすこれらの要因の大きさを比較する。

これらの検討を通して、遺伝子 *ABCG2* の変異が日本人集団に及ぼす影響力の具体的な強さを明らかにすることで、高尿酸血症・痛風の医療施策及びゲノム医療の実現化に貢献することが、本研究の最終的な目標である。



### 第3章 対象と方法

本研究はヘルシンキ宣言に従い、また防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：1070）。

#### 【対象】

本研究の対象者は、日本人の健康診断（健診）受検者男女 5,005 人である（表 1）。全員が浜松市での健診における日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)<sup>35, 36)</sup>の参加者である。自記式質問紙及び検体の採取にあたり、全員にインフォームド・コンセントに基づき書面にて同意書を取得した。性別、年齢、飲酒量及び内服薬の調査は、自記式質問紙の回答をもとにした。健診の採血結果にて血清尿酸値が 7 mg/dl を超える対象者<sup>37)</sup>、または自記式質問紙にて「尿酸降下薬を内服中」または「痛風・高尿酸血症の既往あり」と回答した対象者を「高尿酸血症」と判断した。「加齢」は 60 歳以上で判断した。また BMI (body mass index)が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上であるときを「肥満」とした。さらに、飲酒量が純エタノール換算（表 2）で 196 g/週（男性）または 98 g/週（女性）より多いときを「多量飲酒」とした<sup>38, 39)</sup>。これらの情報を基に、要因の影響力を計

算した。

さらに 5,005 人のうち、尿酸降下薬を内服しておらず、かつ痛風・高尿酸血症の既往のない 4,857 人を対象に回帰分析を行い、各要因の血清尿酸値の変動に対する効果量を比較した。

### 【遺伝子解析】

対象者の血液検体（末梢血全血）からゲノム DNA を抽出した。*ABCG2* 遺伝子の機能消失型変異である Q126X 変異(rs72552713)及び機能半減型変異である Q141K 変異(rs2231142)の 2 つの変異の有無は、LightCycler 480 (Roche Diagnostics 社)を用いて high resolution melting (HRM) 法で調査した。結果確認のため、3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems 社)を用いた直接シーケンス法<sup>21)</sup>でランダムに抽出した 100 検体を確認したが、HRM 法との結果の違いは認められなかった。検出された Q126X 変異及び Q141K 変異のリスクアレル頻度はそれぞれ 0.025 及び 0.294 であり、Hardy-Weinberg 平衡の検定結果が統計学的に有意( $p < 0.05$ )である変異は認められなかった。

なお、これまでの研究から、Q126X 変異と Q141K 変異については下記のこと  
がわかっている。

① *ABCG2* 遺伝子上に存在する頻度の高い機能低下型変異として、Q126X 変

異と Q141K 変異の 2 つの変異がある (図 2) <sup>18)</sup>。

② 尿酸輸送機能解析によると <sup>18)</sup>、Q126X 変異は輸送体 ABCG2 の尿酸輸送機能を消失させ、Q141K 変異は機能を半減させる (図 3)。

③ ハプロタイプ頻度解析によると <sup>18, 20)</sup>、これらの SNP は同じハプロタイプ上にはない。すなわち、片親からはどちらか一種類の SNP しか遺伝しない。

④ 上記①～③から、ヒトにおける輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能は、両親由来の 2 つの SNP の影響から、「機能正常 (機能低下無し)」「機能 3/4」「機能 1/2」「機能 1/4」「機能 0 (機能無し)」と推定して分類可能である。

本研究では、「機能 1/4」群と「機能 0」群は対象者数が少なかったため、まとめて「機能 1/4 以下」群として扱った。以上より、Q126X 変異及び Q141K 変異の 2 つの機能低下型変異の組み合わせから、輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能を「機能低下無し」「機能 3/4 (軽度機能低下)」「機能 1/2 (中等度機能低下)」「機能 1/4 以下 (重度機能低下)」の 4 段階に推測・分類し評価した (図 7)。

#### 【統計解析】

すべての統計解析はソフトウェア R v.3.0.2<sup>40)</sup>及び SPSS v.17.0J (IBM 社)を用いて行った。各発症要因の高尿酸血症への影響力の比較には人口寄与危険度割合 (population-attributable risk percent; PAR%) を用いた。PAR%の計算式は

以下の通りである。

$$\text{PAR}\% = \frac{(N_{\text{HUA,Risk}} / N_{\text{Risk}} - N_{\text{HUA,NonRisk}} / N_{\text{NonRisk}}) \times (N_{\text{Risk}} / N_{\text{All}})}{N_{\text{HUA}} / N_{\text{All}}} \times 100$$

(ただし、“ $N_{\text{HUA,Risk}}$ ”と“ $N_{\text{HUA,NonRisk}}$ ”は発症要因を持つ対象者群と発症要因を持たない対象者群の高尿酸血症患者数を、“ $N_{\text{Risk}}$ ”と“ $N_{\text{NonRisk}}$ ”は発症要因を持つ対象者群と発症要因を持たない対象者群の数を、“ $N_{\text{HUA}}$ ”と“ $N_{\text{All}}$ ”は高尿酸血症を持つ対象者群と全対象者群の数を、それぞれ表している。)

また、PAR%の95%信頼区間(95% CI; 95% confidence interval)を計算するためにブートストラップ法を用いた<sup>41)</sup>。すなわち、5,005人のデータから重複を許してランダムに5,005回取り出したデータから1つのPAR%を計算し、この操作を10,000回繰り返し、得られたPAR%の分布から95% CIを計算した。

線形回帰分析は、血清尿酸値に対し、「*ABCG2* 遺伝子変異による尿酸排泄機能」

「性別」「年齢」「BMI」「飲酒量」の各要因を共変量とするモデルとして行った。

各要因の効果量は回帰係数を用いて比較した。

## 第4章 結果

### 【集団における高尿酸血症発症に対する遺伝子の影響力】

対象者 5,005 人のうち高尿酸血症は 831 例であった。遺伝子変異解析の結果、対象者の 53.3%に何らかの *ABCG2* の機能低下（軽度～重度機能低下）、すなわち *ABCG2* 遺伝子変異（Q126X 変異または Q141K 変異のいずれか）が認められた。遺伝子変異の頻度に明らかな性差は認められなかった（表 3）。

次に、高尿酸血症に対する *ABCG2* 遺伝子変異の PAR%を計算した。図 8 に示すように、「*ABCG2* 遺伝子変異」の PAR%は 29.2%となり、他の典型的な環境要因よりも明らかに高い値であった。すなわち「*ABCG2* 遺伝子変異」の PAR%は、「肥満」の 18.7%、「多量飲酒」の 15.4%、「加齢」の 5.74%よりも高値であった（表 4、図 9）。なお、性別は 91.7%と最も高い値を示した。

### 【血清尿酸値の上昇に対する *ABCG2* 遺伝子変異の効果量】

図 10 及び表 5 に示すように、男女ともに輸送体 *ABCG2* の尿酸排泄機能低下に伴い血清尿酸値は増加する傾向にあった。

回帰分析では、「*ABCG2* 遺伝子変異（輸送体 *ABCG2* の機能低下）」「性別」「年齢」「BMI」「飲酒量」の全要因が血清尿酸値を有意に上昇させ

た（表 6）。すなわち、いずれの要因も独立して血清尿酸値の上昇をもたらすことが明らかとなった。

血清尿酸値に対する ABCG2 機能（機能低下 1/4 あたり）の効果量、すなわち回帰係数( $\beta$ )は 0.193 mg/dl の増加を示した（表 6）。同様に、性差では 1.46 mg/dl、年齢（1 歳あたり）は  $4.0 \times 10^{-3}$  mg/dl、BMI（1 ポイントあたり）は 0.098 mg/dl、飲酒量（純エタノール換算で 1 g/週あたり）は  $3.5 \times 10^{-4}$  mg/dl の血清尿酸値の増加がそれぞれ算出された。

回帰係数の比( $\beta_{\text{ABCG2}}/\beta$ )、すなわち ABCG2 機能が 1/4 だけ低下した時と同等の血清尿酸値の上昇をもたらす各要因の増加量を求めたところ（表 6）、  
「ABCG2 機能の 1/4 の低下」は、「BMI で 1.97 ポイントの増加」「純エタノール換算で 552.1 g/週の飲酒」「47.6 歳の加齢」に等しいと計算された。

## 第5章 考察

本研究では、*ABCG2* 遺伝子変異による尿酸排泄機能の低下が、性別を除く他のどの典型的な発症要因よりも、高尿酸血症に強く影響することを示した。そして本研究が、頻度の高い遺伝子変異が飲酒や肥満などの典型的な環境要因よりも強い影響力を持って「ありふれた病気 (“common disease”)」を発症させていることを示す、初めての報告となった。

まず高尿酸血症の発症に対する集団のリスクとしての遺伝要因及び環境要因の比較について述べる。本研究で対象とした 5,005 人のうち、*ABCG2* 遺伝子の 2 つの機能低下型変異 (Q126X 及び Q141K) のいずれかを持つ者の割合は 53.3%にのぼった (表 3 及び図 8)。この値は過去の研究<sup>7,18)</sup> (図 4) における健常者群での機能低下型変異を持つ者の割合 (49.8%) よりもやや多い。これは、今回の研究対象者は高尿酸血症患者も含む一般集団であるため、血清尿酸値が 7.0 mg/dl 以下を対象とした図 4 の健常者集団よりも、尿酸値上昇のリスクである機能低下型変異を持つ者の割合が増えたためと考えられる。

そして、*ABCG2* 遺伝子変異の人口寄与危険度割合(PAR%)は 29.2%と、他の典型的な環境要因 (肥満及び多量飲酒、加齢) よりも高い値であったが (図 9)、これは高尿酸血症患者の約 3 割が *ABCG2* 遺伝子変異を発症の原

因としていること、そして他の典型的環境要因はこれほどの強い影響力は持っていないことを意味する。図 8 及び表 4 に示したように、ABCG2 輸送体の機能が低下するに従い、高尿酸血症のリスク比(RR; risk ratio)は増加した。重度機能低下群では中等度機能低下群よりも低い RR 値を示したが、これは重度機能低下群の高尿酸血症症例が 18 例と少数であることに起因していると考えられる。

過去の研究においては、Q141K 変異のみで検討された PAR%が報告されている。すなわち、Woodward ら<sup>19)</sup>は、痛風に対する Q141K 変異の PAR%は、白人で 10%と報告している。また、Yamagishi ら<sup>42)</sup>は痛風・高尿酸血症に対する Q141K 変異の PAR%は日本人で 19%と報告している。このように、白人が日本人より PAR%が低く計算された理由は、白人でのリスクアレル頻度の低さによるものであろう。Woodward ら<sup>19)</sup>によれば白人のリスクアレル頻度は 0.11 であり、対して Yamagishi ら<sup>42)</sup>によれば日本人では 0.31、本研究の対象者でもこれに近い 0.29 であった。なお、我々のグループの過去の研究 (Sakiyama ら<sup>43)</sup>) では、Q126X 変異及び Q141K 変異のリスクアレル頻度は白人でそれぞれ 0.005 及び 0.085 であり、アフリカ系アメリカ人ではそれぞれ 0.000 及び 0.090 と、いずれも日本人 (それぞれ 0.025 及び 0.275) より有意に低く、ABCG2 機能の低下はどちらも 16%程度であった



と報告している。この結果は、日本人は遺伝的に、痛風・高尿酸血症のリスクが白人・黒人よりも比較的高いことを示唆している。

上述の Yamagishi ら<sup>42)</sup>は高尿酸血症を「血清尿酸値が 7 mg/dl 以上」と定義して PAR%を計算したが、これに合わせて我々の研究対象者で Q141K 変異の PAR%を計算し直しても 22.2%となり、19%とする Yamagishi らの結果と大きな違いは生じない。今回の研究において、我々は高尿酸血症症例の定義を、健診の採血結果にて血清尿酸値が 7 mg/dl を超える対象者<sup>37)</sup>、または自記式質問紙にて「尿酸降下薬を内服中」または「痛風・高尿酸血症の既往あり」と回答した対象者とした。その結果、Q141K 変異と Q126X 変異の PAR%はそれぞれ 23.5%と 2.6%と計算され、単純にそれぞれの PAR%を評価した場合は 26.1%と合算される。しかし、Q126X 変異と Q141K 変異を組み合わせ ABCG2 の機能低下として評価したところ PAR%は 29.2%となり、単純にそれぞれの PAR%を評価するよりもより高い値を示したことから、集団のリスクを評価するために ABCG2 の機能低下を用いることは、個々の変異を別々に用いるよりもより多くのリスクを評価でき、効果的であるといえる。

また、ABCG2 遺伝子変異による 29.2%という数字は非常に大きな値である。例えば、日本人 9 万 3 千人を 1990 年から 2001 年までの 10 年追跡した

厚生労働省多目的コホート研究 (JPHC study; Japan Public Health Center-based Prospective Study for Cancer and Cardiovascular Diseases)の結果によれば、男性の全がん発症に対する喫煙の PAR%は 29.4%であった<sup>44)</sup>。すなわち、集団のリスクとして、高尿酸血症発症に対する *ABCG2* 遺伝子変異の影響力は、全がん発症に対する喫煙の影響力と同程度であるといえる。

このように、日本人においては *ABCG2* 機能低下の頻度が高く、集団のリスクを示す PAR%も高値であることを考慮すると、*ABCG2* 遺伝子変異の評価は高尿酸血症・痛風のハイリスク群をスクリーニングする手法として適していることが示唆される。

次に血清尿酸値の上昇における遺伝要因及び環境要因の影響の大きさの比較について述べる。これまでの検討<sup>18, 19)</sup>では Q141K 変異と血清尿酸値の上昇の関連が報告されていたが、本研究で検討された回帰分析の結果からは、Q126X 変異と Q141K 変異の組み合わせで予測される輸送体 *ABCG2* の尿酸排泄機能低下も血清尿酸値を有意に上昇させる ( $p = 5.99 \times 10^{-19}$ ; 表 6) ことが初めて示された。回帰係数( $\beta$ )の検討から、*ABCG2* の機能が 1/4 だけ低下した時の血清尿酸値の上昇は 0.193 mg/dl であった (表 6)。また、*ABCG2* 機能低下がない場合と比較して重度機能低下群では 0.57 mg/dl (= 5.98 - 5.41) の差が認められた (図 10 及び表 5)。女性ホルモンには血清

尿酸値降下作用があるため、高尿酸血症は圧倒的に男性に多い疾患である。その男女の血清尿酸値の差が 1.46 mg/dl である（表 6）ことを考えても、血清尿酸値の上昇において ABCG2 機能の効果量は十分に強いものであると言えよう。年齢(効果量  $4.0 \times 10^{-3}$  mg/dl)、BMI (同 0.098 mg/dl)、飲酒量(同  $3.5 \times 10^{-4}$  mg/dl)の p 値はいずれも血清尿酸値を有意に上昇させることを示しているが（表 6）、今回の研究からは、高尿酸血症発症に対する集団のリスクのみならず、血清尿酸値の上昇そのものについても、これらの典型的な環境要因よりも強く遺伝要因が影響していることが明らかとなった。

回帰係数の比( $\beta_{ABCG2}/\beta$ )は、BMI において 1.97 ポイント、また飲酒量において 552.1 g/週であった。これは、遺伝子変異により「輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能が 1/4 低下する」ことは、血清尿酸値の上昇において「身長 170 cm のヒトが 5.7 kg 太る」ことや、「毎週ウィスキーを 1.7 L 飲む（シングルで 57 杯/週 $\div$ 8 杯/日飲む）」ことと同じ影響力を持つことを意味する（図 1 1）。肥満や飲酒は高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン<sup>37)</sup>にも記載されている痛風・高尿酸血症の大きなリスクであり、また介入（生活指導）対象であるが、ABCG2 遺伝子の変異を調べることは痛風・高尿酸血症のリスク評価にとってそれ以上に非常に重要であると結論できる。また、この結果から、遺伝子変異の検査結果に基づく、痛風・高尿酸血症の発症の予

防や治療（生活指導）としての具体的な減量目標を設定することが可能であり、公衆衛生学的観点のみならず、遺伝子診療に基づいた個別化医療にも有用な所見であるといえる。

本研究の結果は、高尿酸血症・痛風の発症において *ABCG2* 遺伝子の 2 つの変異（Q126X 変異及び Q141K 変異）という遺伝要因が、他の典型的な環境要因よりも強い、そして日本人に共通して多く見られる発症要因であることを示している。多因子疾患でこのような強さを持つ遺伝要因の報告は初めてである。我々の報告は、2 つの遺伝子変異を調べることで比較的容易に、超早期に高尿酸血症発症のハイリスク群をスクリーニングすることが可能であることを示している。そして、スクリーニングにより見出されたハイリスク群に対し、減量などの具体的な数値目標とともに、個人の遺伝子変異の組み合わせに応じた高尿酸血症及び痛風の予防・治療（生活指導）の実施が可能であることを示唆している。この成果は、公衆衛生学的・医療施策的観点から、またゲノム個別化医療の見地からも高尿酸血症・痛風の予防・治療に有用な、意義深い知見であると考え（図 1 2）。

## 第6章 結論

- 健診受検者である日本人男女 5,005 人を対象に「*ABCG2* 遺伝子変異」と「性別」「加齢」「肥満」「飲酒」との各要因が高尿酸血症の発症、及び血清尿酸値の上昇に及ぼす影響力を検討した。
- その結果、高尿酸血症の発症において、集団のリスクの指標である人口寄与危険度割合（PAR%）は、尿酸排泄輸送体 *ABCG2* の機能低下型変異が、「加齢」「肥満」「飲酒」という典型的な「環境要因」よりも高値を示し、強い影響力を持つことを証明した。
- さらに、血清尿酸値の上昇において、各発症要因が持つ強さの比を明らかにし、例えば遺伝子変異による *ABCG2* の尿酸排泄機能の 1/4 の低下は、血清尿酸値の上昇という意味において、BMI で 1.97 の上昇と等しいことを見出した。
- 本研究は、日本人集団から高尿酸血症・痛風のハイリスク群をスクリーニングする手段として、*ABCG2* 遺伝子変異の評価が効果的であること、そして見出されたハイリスク群に対し、個人の変異に応じて、具体的な数値目標による高尿酸血症及び痛風の予防・治療の実施が可能であることを示した。

## 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究におけるご指導並びに本研究論文のご高閲を賜りました、防衛医科大学校分子生体制御学講座教授 四ノ宮成祥先生、同小児科学講座教授 野々山恵章先生、同衛生学公衆衛生学講座講師 中島宏先生に深謝いたします。また、本研究全般において直接ご指導いただきました同分子生体制御学講座講師 松尾洋孝先生、検体・臨床情報をご提供いただき、疫学研究をご指導いただきました名古屋大学大学院医学系研究科医療行政学教授 浜島信之先生、同予防医学教室教授 若井建志先生、疫学研究に関してご助言いただきました防衛医科大学校副校長 櫻井裕先生、遺伝子解析のご支援をいただきました帝京科学大学医療科学部東京柔道整復学科准教授 高田雄三先生、統計解析においてご支援いただきました同数学教室准教授 中村好宏先生をはじめ、その他多くの共同研究者の皆様、そして多大なご支援を賜りました防衛医科大学校分子生体制御学講座の皆様、この場を借りて御礼申し上げます。

## 付記

本論文の一部は以下で発表した。

Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, et al.  
Common dysfunctional variants of *ABCG2* have stronger impact on hyperuricemia  
progression than typical environmental risk factors. Sci Rep. 2014;4:5227.

## 単語・略語説明

### アレル(allele)

ヒトは父親と母親から 1 セットずつゲノムを引き継ぐ。そのため、同一遺伝子座においては父親由来のものと母親由来のものが存在するが、この個々の遺伝子をアレル（対立遺伝子）と呼ぶ。一塩基多型などにより、異なるアレルを受け取った状態をヘテロ接合型、同じアレルを受け取った状態をホモ接合型と呼ぶ。また、集団内の多くが共通して持つアレルは「メジャーアレル」、それ以外のアレルは「マイナーアレル」と呼ばれ、メジャーアレルのホモ接合型は「野生型(wild type)」と呼ばれることもある（ただし、アレルの頻度は集団間で異なるため、異なる集団ではメジャーアレルとマイナーアレルが逆転することがある）。アレルが疾病のリスクと関連するとき、そのアレルは「リスクアレル」と呼ばれる。

### 一塩基多型(SNP; single nucleotide polymorphism)

ヒトの DNA は 4 種類の塩基（A; adenine, T; thymine, G; guanine, C; cytosine）を含んだ配列で構成されている。この配列は個人間で少しずつ異なっているが、その違い（「遺伝子変異」とよばれる）は一か所あたり一塩基のみのものから複数



塩基にわたるものまでさまざまである。このうち、一か所あたり一塩基のみの違いによるものが集団内で 1%以上に認められるとき、この違いを一塩基多型 (SNP)と呼ぶ。SNP はおよそ 1,000 塩基に一か所の頻度で存在するといわれる。

### 機能低下型遺伝子変異

遺伝子変異により、遺伝子から翻訳されるたんぱく質の生体内での機能が低下するとき、この遺伝子変異を機能低下型遺伝子変異（または機能低下型変異）と呼ぶ。このうち、完全に機能が消失する場合には機能消失型遺伝子変異とも呼ばれる。本論文で調査された機能低下型変異である Q126X 変異と Q141K 変異の名前は以下に由来する。すなわち、「Q126X」は「遺伝子 *ABCG2* において、グルタミン (Q) に対応する 126 番目のコドンが終止コドン (X) に」、「Q141K」は「グルタミン (Q) に対応する 141 番目のコドンがリシン (K) に対応するコドンに」、それぞれ変異していることを表す。

### 人口寄与危険度割合(PAR%; population-attributable risk percent)

人口寄与危険度割合(PAR%)は、「ある要因が原因で発症した患者が、患者全体の何%を占めているのか」を示す指標である。要因を持っている集団（リスク群）での発症の危険度（リスク比、すなわち罹患率）と、要因を持っていない集団（非リスク群）の危険度の差は「寄与危険度」(AR; attributable risk)と呼ばれるが、

PAR%は、AR とリスク群の頻度の積が全集団におけるリスクに占める割合を指す。すなわち、本論文の図 8 において、PAR%はすべての四角形のうち赤い斜線で示された領域が占める割合の合計を指す。

### 線形回帰分析

従属変数 Y という値を、n 個の独立変数（共変量） $X_1$ 、 $X_2$ 、 $\dots$ 、 $X_n$  という値で表現（説明）するときに、以下の式を仮定する。

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

この式は線形回帰モデルと呼ばれ、また $\beta_0$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\dots$ 、 $\beta_n$  は回帰係数と呼ばれる。線形回帰分析は、このモデルにおける回帰係数を推定する計算分析手法である。本研究では、Y を血清尿酸値とし、X に「*ABCG2* 遺伝子変異による尿酸排泄機能」「性別」「年齢」「BMI」「飲酒量」の各要因をとり、回帰係数を計算した（表 6）。すなわち、これらの要因が「1」だけ増加するときの血清尿酸値の増加量を計算した。

### ハプロタイプ頻度解析

ヒトは父親と母親から 1 セットずつゲノムを引き継ぐが、ある遺伝子変異がどちらの親に由来するアレルに存在しているのかは、変異に関するヘテロ接合・

ホモ接合という情報だけではわからない。しかし、複数の遺伝子変異に対するこれらの頻度の情報がある場合、計算によりどちらのアレル上にそれらの遺伝子変異があるのかの確率が計算可能である。1つのアレル上における遺伝子変異の組み合わせは「ハプロタイプ」と呼ばれることから（図7を参照）、この推定のための計算を「ハプロタイプ頻度解析」と呼ぶ。

### ブートストラップ法

ブートストラップ法とは、一つの集団における平均や分散などの推定量を、ランダムな再サンプリングにより計算する一手法である。具体的には、母集団全体のデータから、重複を許して母集団内の総数分だけランダムにデータを取り出し、対象とする推定量を計算する。そしてこの計算を、コンピューターで何度も繰り返す。これにより推定量の分布集団を得る手法がブートストラップ法である。

### Hardy-Weinberg 平衡

同一の遺伝子座において2種類のアレル A と a が存在し、アレル A の頻度が  $p$  であったと仮定する。このとき、アレル a の頻度は  $1-p$  で表される。ある集団の中で、アレル A と a が十分に交配している（偏りが無い）場合には、アレルの

組み合わせ  $A/A$ 、 $A/a$ 、及び  $a/a$  の頻度はそれぞれ  $p^2$ 、 $2p(1-p)$  及び  $(1-p)^2$  と計算できる (Hardy-Weinberg の法則)。この計算から得られる理論値を実測値と比較し、もしこれらが統計学的に区別できる (有意である) 場合には、その集団内に遺伝的に隔離された集団が存在する可能性や、遺伝子解析そのもののエラーが存在する可能性が考えられる。

## 参考文献

1. Schwartz SA. Disease of distinction. *Explore* (NY). 2006;2(6):515-9.
2. Copeman WS. Historical aspects of gout. *Clin Orthop Relat Res*. 1970;71:14-22.
3. Adams F, Society S. *The Genuine Works of Hippocrates*. (Sydenham Society, 1849).
4. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7.
5. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.
6. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Jr., Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):267-72.
7. Matsuo H, Ichida K, Takada T, Nakayama A, Nakashima H, Nakamura T, *et al*. Common dysfunctional variants in *ABCG2* are a

- major cause of early-onset gout. *Sci Rep.* 2013;3:2014.
8. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
  9. Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, Fujibayashi K, Naito T, Uehara Y, *et al.* Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(1):53-9.
  10. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, *et al.* Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):652-9.
  11. Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, *et al.* GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):869-77.
  12. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447-52.

13. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakamura T, Nakayama A, *et al.* The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci Rep.* 2016;6:20148.
14. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83(6):744-51.
15. 中山昌喜, 松尾洋孝, 市田公美. 腎性低尿酸血症とその原因、対策. 大阪: 最新醫學社; 2015 2015.6. 99-106 p.
16. Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Inoue H, *et al.* Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1105-11.
17. 日本痛風・核酸代謝学会. 腎性低尿酸血症診療ガイドライン. 大阪: メディカルレビュー; 2017.
18. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, *et al.* Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese

- population. *Sci Transl Med*. 2009;1(5):5ra11.
19. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(25):10338-42.
  20. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, *et al*. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012;3:764.
  21. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, *et al*. Common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell*. 2013;26(4):133-6.
  22. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Takada Y, Nakamura T, Shimizu S, *et al*. Common variants of a urate-associated gene *LRP2* are not associated with gout susceptibility. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):473-6.
  23. Sakiyama M, Matsuo H, Chiba T, Nakayama A, Nakamura T, Shimizu S, *et al*. Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1395-7.



24. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, *et al.* Common variant of leucine-rich repeat-containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. Hum Cell. 2014;27(1):1-4.
25. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakayama A, Chiba T, *et al.* A common variant of organic anion transporter 4 (*OAT4/SLC22A11*) gene is associated with renal underexcretion type gout. Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29(2):208-10.
26. Takada Y, Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Hishida A, Okada R, *et al.* Common variant of *PDZK1*, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout. J Rheumatol. 2014;41(11):2330-1.
27. Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, Nagamori S, Nishiyama T, Wei L, *et al.* NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. Arthritis Rheumatol. 2015;67(1):281-7.
28. Chiba T, Matsuo H, Sakiyama M, Nakayama A, Shimizu S, Wakai K, *et al.* Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a

- replication study. *Hum Cell*. 2015;28(1):1-4.
29. Ogata H, Matsuo H, Sakiyama M, Higashino T, Kawaguchi M, Nakayama A, *et al*. Meta-analysis confirms an association between gout and a common variant of LRRC16A locus. *Mod Rheumatol*. 2017;27(3):553-5.
  30. Sakiyama M, Matsuo H, Nakaoka H, Yamamoto K, Nakayama A, Nakamura T, *et al*. Identification of rs671, a common variant of ALDH2, as a gout susceptibility locus. *Sci Rep*. 2016;6:25360.
  31. Higashino T, Matsuo H, Sakiyama M, Nakayama A, Nakamura T, Takada T, *et al*. Common variant of PDZ domain containing 1 (PDZK1) gene is associated with gout susceptibility: A replication study and meta-analysis in Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;31(6):464-6.
  32. Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, Altaf S, Montgomery GW, Franklin C, *et al*. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: analysis of association with gout. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):124-30.
  33. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, *et al*. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to

- both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep*. 2014;4:3755.
34. Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, *et al*. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(3):302-6.
35. Asai Y, Naito M, Suzuki M, Tomoda A, Kuwabara M, Fukada Y, *et al*. Baseline data of Shizuoka area in the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study). *Nagoya J Med Sci*. 2009;71(3-4):137-44.
36. Hamajima N, Group J-MS. The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to detect gene-environment interactions for cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8(2):317-23.
37. 日本痛風核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）. 大阪: メディカルレビュー; 2010.
38. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (US). Helping patients who drink too much: a clinician's guide: updated 2005

- edition. [Rev. Jan. 2007] ed. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2007.
39. Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):902-8.
  40. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R. Foundation for Statistical Computing; 2006.
  41. Efron B. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. *Ann Stat.* 1979;7(1):1-26.
  42. Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, Kottgen A, Folsom AR, Iso H, *et al.* The rs2231142 variant of the ABCG2 gene is associated with uric acid levels and gout among Japanese people. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1461-5.
  43. Sakiyama M, Matsuo H, Takada Y, Nakamura T, Nakayama A, Takada T, *et al.* Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype

- combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(6):490-2.
44. Inoue M, Hanaoka T, Sasazuki S, Sobue T, Tsugane S, Group JS. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan - the JPHC study. *Prev Med.* 2004;38(5):516-22.
45. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(23):9412-6.
46. Yeldandi AV, Wang XD, Alvares K, Kumar S, Rao MS, Reddy JK. Human urate oxidase gene: cloning and partial sequence analysis reveal a stop codon within the fifth exon. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;171(2):641-6.

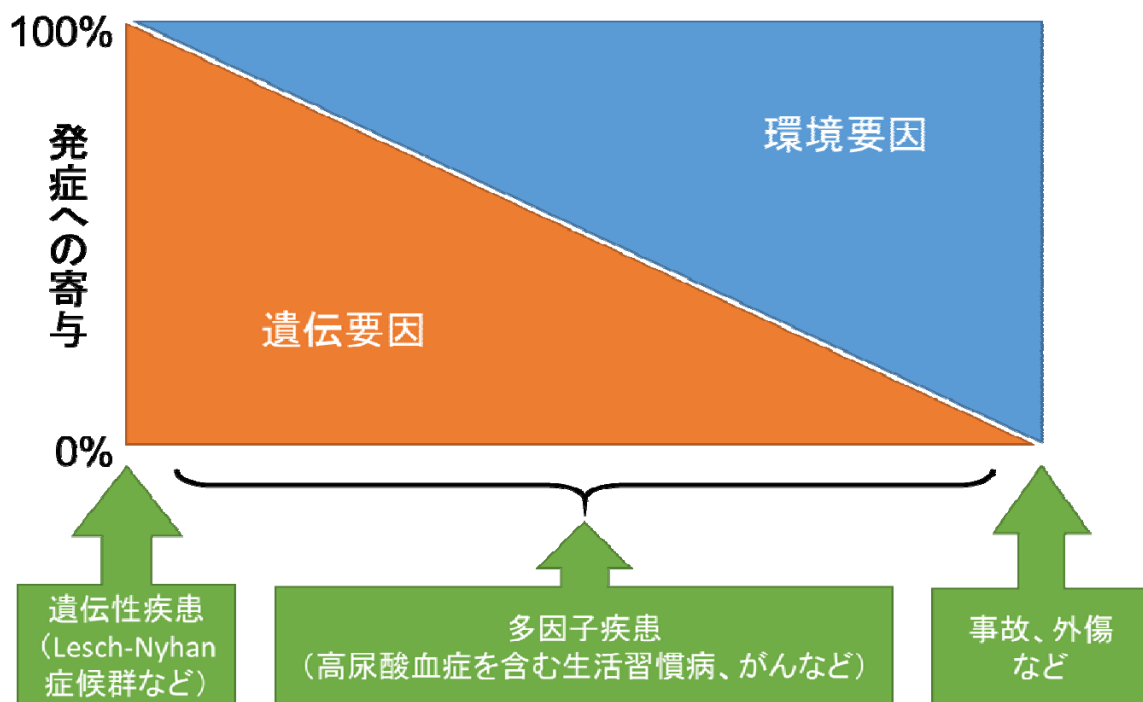


図1 すべての疾病の発症における遺伝要因と環境要因の関与

すべての疾病の発症要因は遺伝要因と環境要因に大別されるが、多くは両方の要因を持っている。このような両方の要因を持つ疾患は多因子疾患と呼ばれ、完全に遺伝要因によって引き起こされる遺伝性疾患とは異なるものである。当初、原因遺伝子の探索は遺伝性疾患を中心に行われていたが、遺伝子解析技術の進歩により、やがて多因子疾患についても解析が行われ、多くの遺伝要因が知られるようになった。

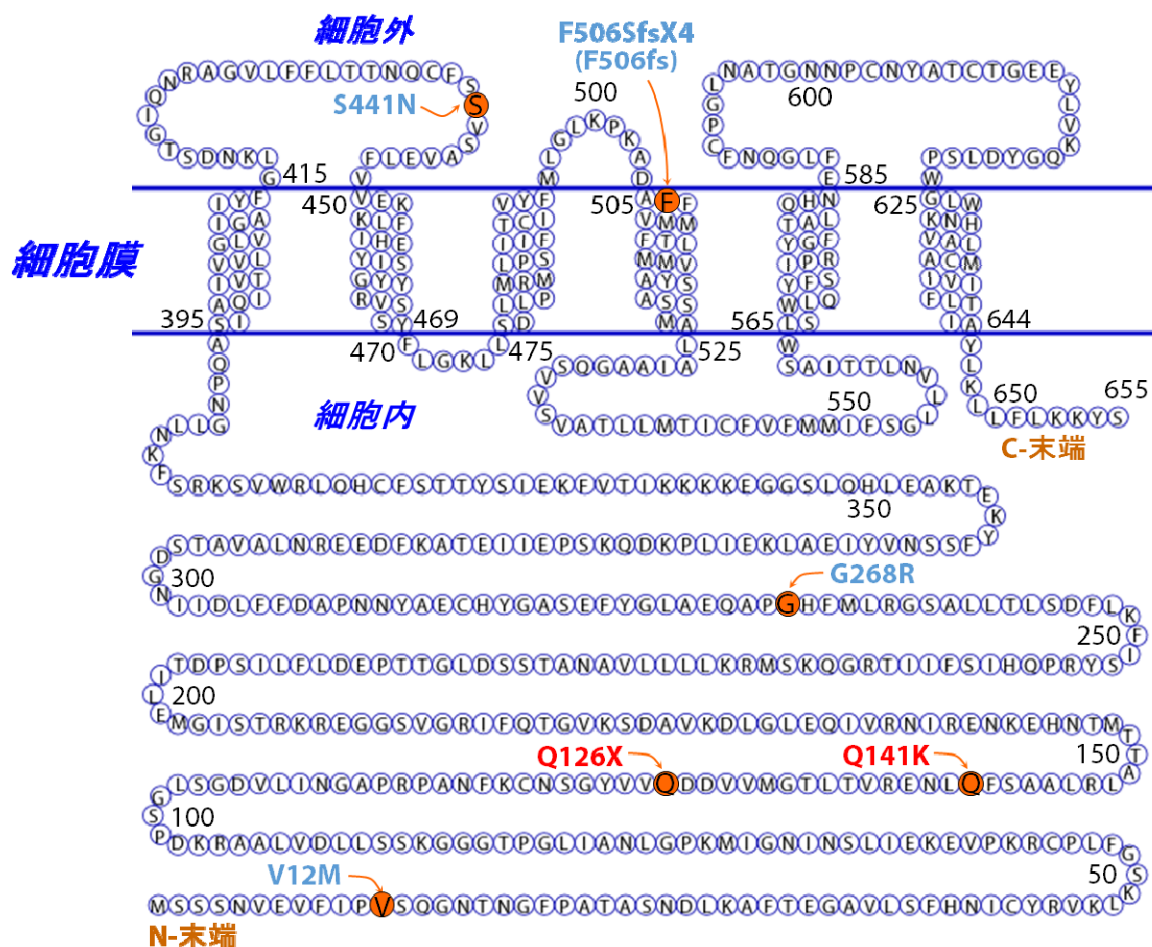
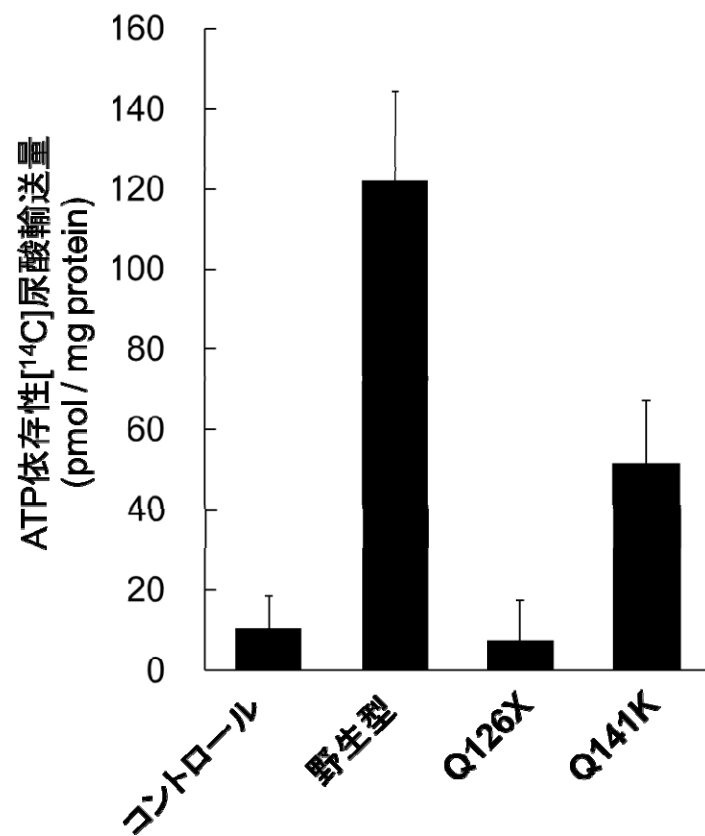


図2 輸送体 ABCG2 のトポロジー図とその変異

輸送体 ABCG2 は 6 回膜貫通型タンパク質である。痛風患者において輸送体遺伝子 *ABCG2* を解析したところ、図中に赤印で示す 6 つのアミノ酸置換を伴う遺伝子変異（非同義変異）が見出された。このうち、Q126X 変異及び Q141K 変異の 2 変異は、頻度が高く、かつ ABCG2 輸送体の尿酸輸送機能の低下をもたらす変異（図 3 を参照）であることが見出された。

（文献<sup>18</sup>より引用、改変）



**図3 輸送体 ABCG2 とその変異体の尿酸輸送能**

<sup>14</sup>C で標識した尿酸を用いた輸送体 ABCG2 とその変異体の尿酸輸送機能解析の結果。「コントロール」は基質（尿酸）非添加時の結果である。遺伝子変異のない ABCG2（野生型）と比較して、Q126X 変異体では尿酸輸送機能が消失し、Q141K 変異体では機能が半減している。

（文献<sup>18</sup>より引用、改変）



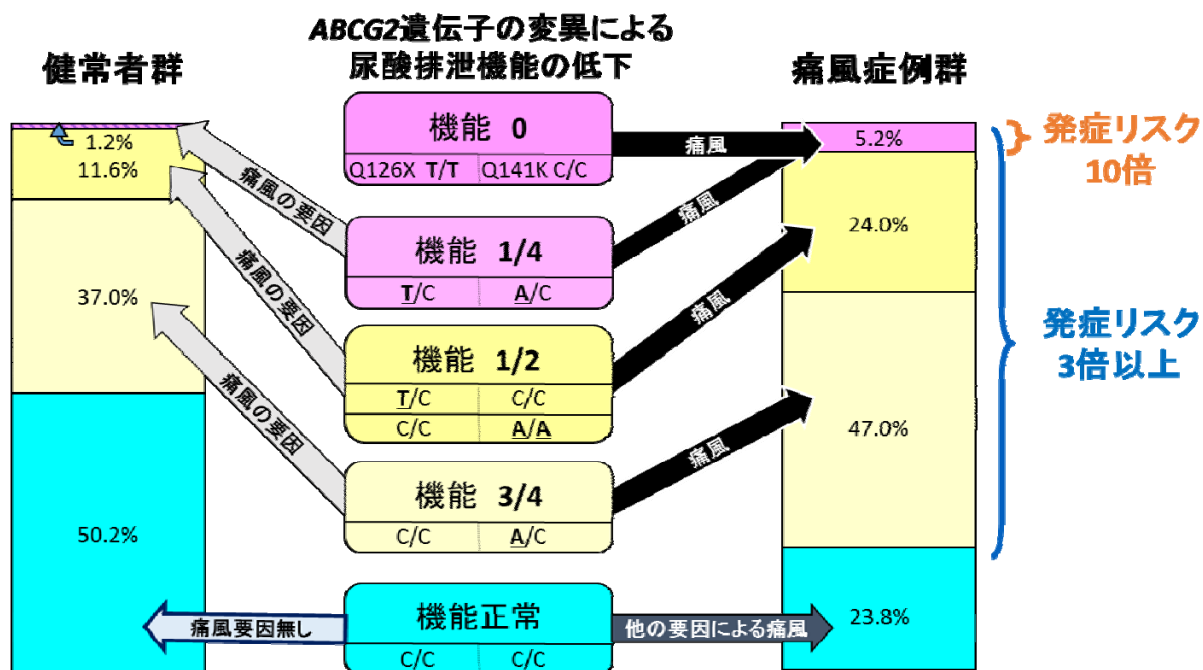
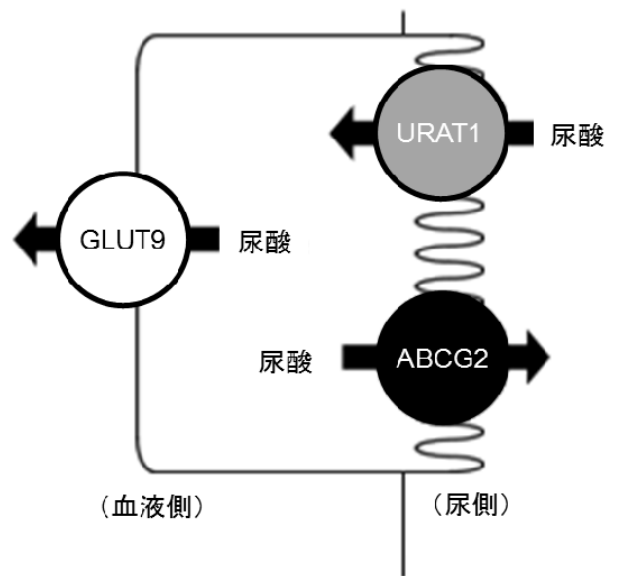


図4 ABCG2 遺伝子の変異による尿酸排泄機能低下と痛風発症との関係

機能消失型変異である Q126X 変異及び機能半減型変異である Q141K 変異の 2 つの変異の組み合わせから、輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能を 5 段階に分類できる。輸送体 ABCG2 における 2 つの変異は血清尿酸値 7.0 mg/dl 以下の男性（健常者群）では約半数（49.8%）にしか認められなかったのに対し、痛風症例群では全体の 3/4 程度（76.2%）に認められ、痛風発症リスク（オッズ比）は 3 倍以上と計算された。また、重度機能低下（機能 1/4 以下）例は、健常者群では 1.2%であったのに対し、症例群では 5.2%を占め、10 倍以上となる極めて高い痛風発症リスクを認めた。

太字・下線部は Q126X 変異と Q141K 変異の機能低下変異を示す（変異と尿酸排泄機能との関連は図 7 を参照）。

（文献<sup>7,18)</sup>より引用、改変）



**図5 腎近位尿細管上皮細胞における輸送体 URAT1、GLUT9 及び ABCG2 の関係**

尿酸再吸収輸送体 URAT1 及び GLUT9、そして尿酸排泄輸送体 ABCG2 の3つの輸送体は、その遺伝子変異がヒトにおける血清尿酸値に大きな変動をもたらす代表的な分子として知られている。これらの輸送体は腎臓の近位尿細管上皮細胞に局在し、原尿中の尿酸の再吸収及び排泄（分泌）に関与している。

（文献<sup>18)</sup>より引用、改変）

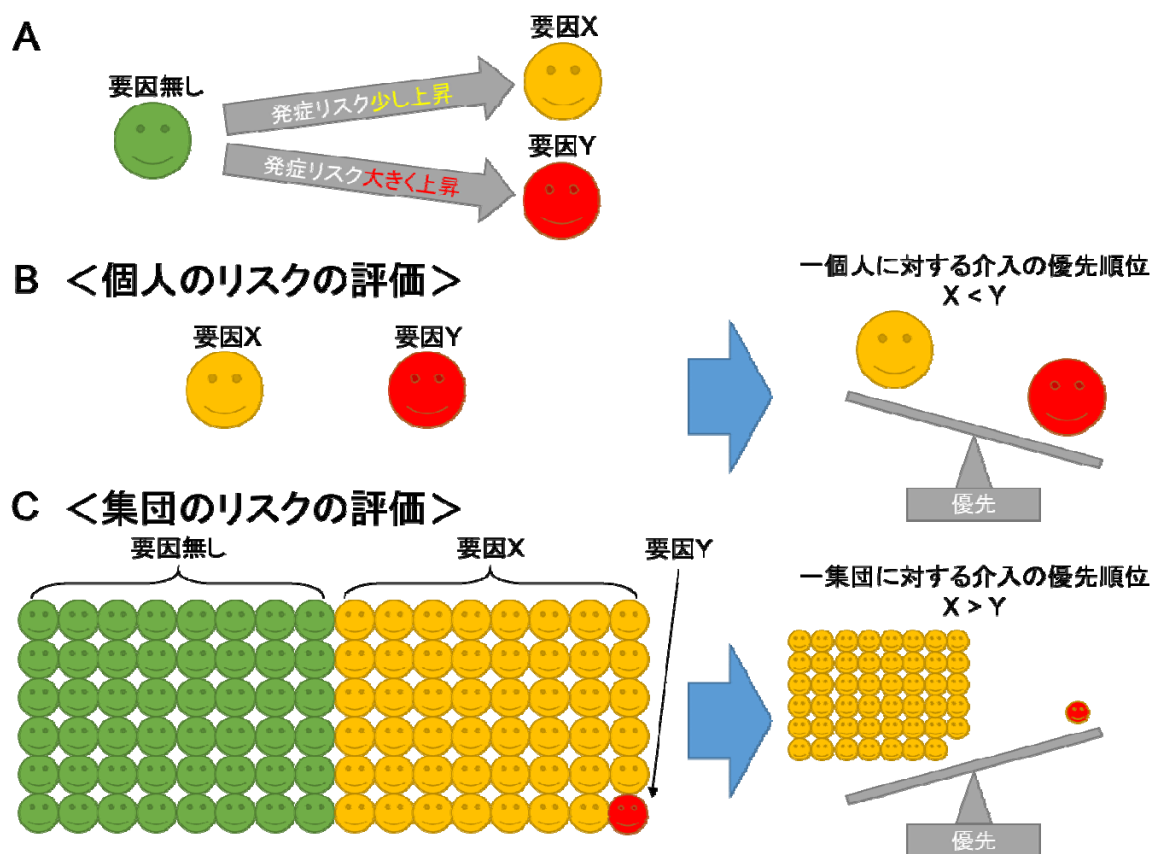


図6 疾患発症に対する個人のリスクの評価と集団のリスクの評価の考え方の違い




(A) 患者と健常者を比較した結果、発症要因 X を持つと、ある多因子疾患の発症リスクが少し上昇すると仮定する。また、別の発症要因 Y の場合には発症リスクが大きく上昇すると仮定する。さらに、要因 X の頻度は高く、要因 Y の頻度は非常に低いとする。

(B) まず疾患発症における個人のリスクの評価について考える。要因 X と要因 Y を持つ二人の対象者が目の前にいる場合、要因 X を持つ対象者よりも高い発症リスクである要因 Y を持つ対象者に、より優先的に介入が行われることになる。

(C) 次に、疾患発症における集団のリスクについて考える。発症要因 X の頻度が高く、発症要因 Y の頻度が非常に低いときには、集団としては対象者数ははるかに多い要因 X を持つ対象者への介入がまず優先されることになり、要因 Y を持つ対象者は個別に対応されることになる。

このように、個人のリスクの評価がそのまま集団のリスクの評価には当てはまるわけではない。個人のリスクの評価は個別医療的な視点であるのに対し、集団のリスクの評価は医療施策・公衆衛生的な視点であるともいえる。

## A ハプロタイプ

ハプロタイプ ID	*1	*2	*3
Q126X	Q	Q	X
Q141K	Q	K	Q
ハプロタイプが示す尿酸輸送機能			

## B ディプロタイプ



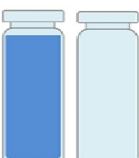



ディプロタイプ			 または 	 または 
推定される ABCG2 の機能	機能正常	機能3/4 (軽度機能低下)	機能1/2 (中等度機能低下)	機能1/4以下 (重度機能低下)

図7 Q126X 変異と Q141K 変異の組み合わせから推定可能である尿酸輸送機能

(A) これまでの研究から<sup>18,20)</sup>、尿酸排泄輸送体遺伝子 *ABCG2* の機能消失型変異 Q126X と機能半減型変異 Q141K は、同一ハプロタイプ上にないことが分かっている。すなわち、片親からは多くともどちらか一種類の SNP しか遺伝しない。よって、片親から遺伝される 2 つの SNP の組み合わせ (ハプロタイプ) は、ここに示した 3 種類(*ABCG2*\*1, \*2, \*3)のみである。*ABCG2*\*1 は Q126X 変異も Q141K 変異も持っていないため、推定される尿酸輸送機能はない 100%である (図中では、尿酸輸送機能をビンに入った水で表現している)。また、*ABCG2*\*2 または *ABCG2*\*3 は、それぞれ Q141K 変異のみ、または Q126X 変異のみを持つハプロタイプであり、それぞれ推定される尿酸排泄機能は 50%または 0%である。

(B) 両親から 1 種類ずつハプロタイプが遺伝するため、2 本のハプロタイプの組み合わせ (ディプロタイプ) は 6 通り考えられ、最終的な尿酸輸送機能は、「機能低下無し」「機能 3/4」「機能 1/2」「機能 1/4」「機能無し(0%)」の 5 段階に分かれるものと推定できる。なお「機能 1/4」と「機能無し(0%)」は数が少ないため、本研究ではこの 2 つをまとめ、「機能 1/4 以下 (重度機能低下)」とした。

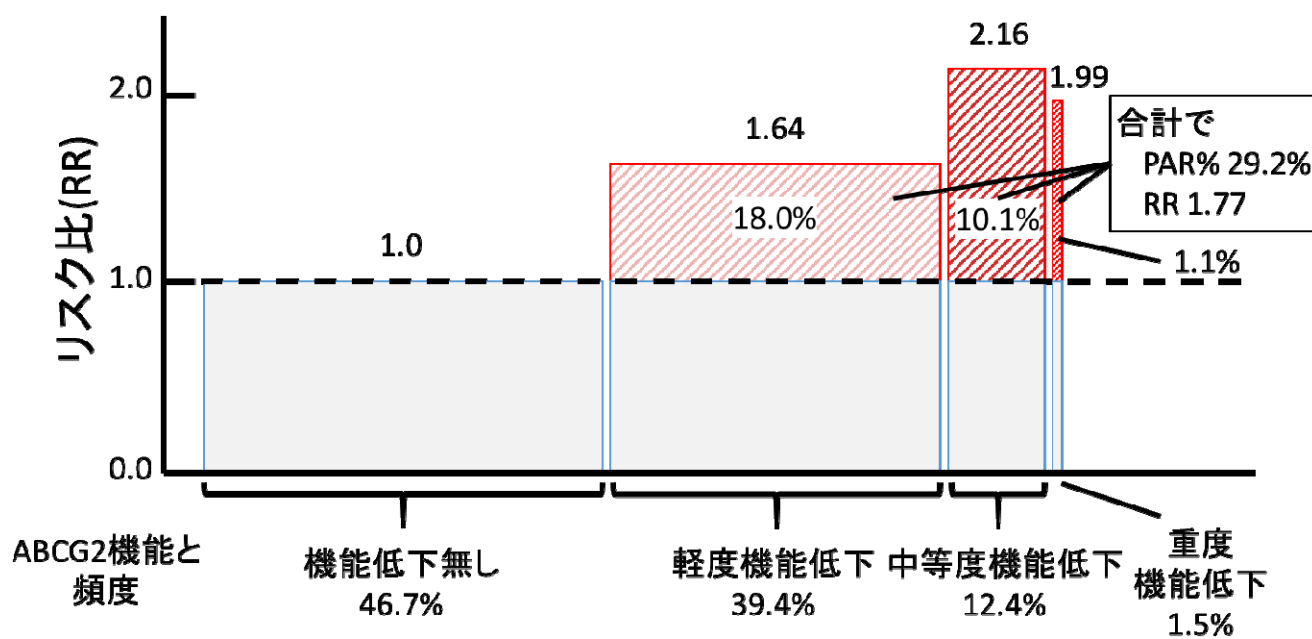


図8 対象者 5,005 人における高尿酸血症に対する ABCG2 の PAR%

横幅は ABCG2 の機能低下の頻度を、高さはリスク比(RR; risk ratio)を、そして赤い斜線で示された部分の面積の割合が PAR%をそれぞれ表している。

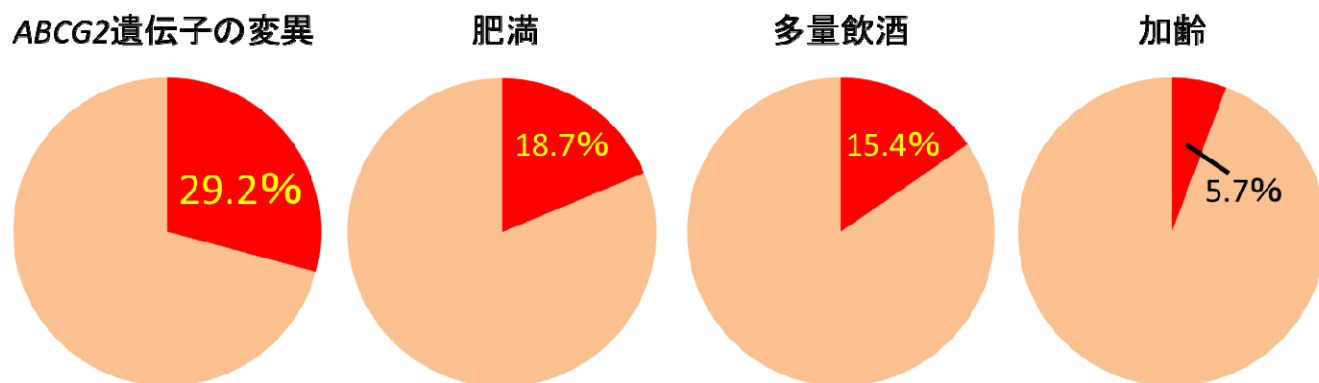
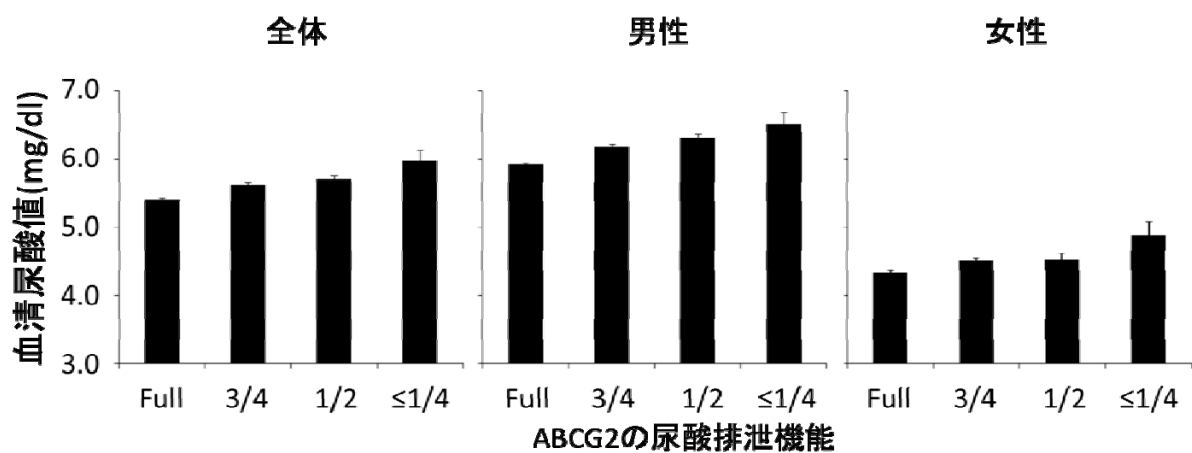


図9 ABCG2 遺伝子変異と他の環境要因の PAR%の比較

ABCG2 遺伝子変異という遺伝要因は、他の典型的な環境要因（肥満、多量飲酒、加齢）よりも強く高尿酸血症の発症に影響することが明らかとなった。



**図 1 0 ABCG2 の機能低下に伴う血清尿酸値の変化**

ABCG2 輸送体の遺伝子変異により尿酸排泄機能が低下するにしたがって、男女とも血清尿酸値は上昇した。結果は平均値±標準誤差で表示した。

(Full; 機能正常, 3/4; 機能 3/4, 1/2; 機能 1/2, ≤1/4; 機能 1/4 以下)

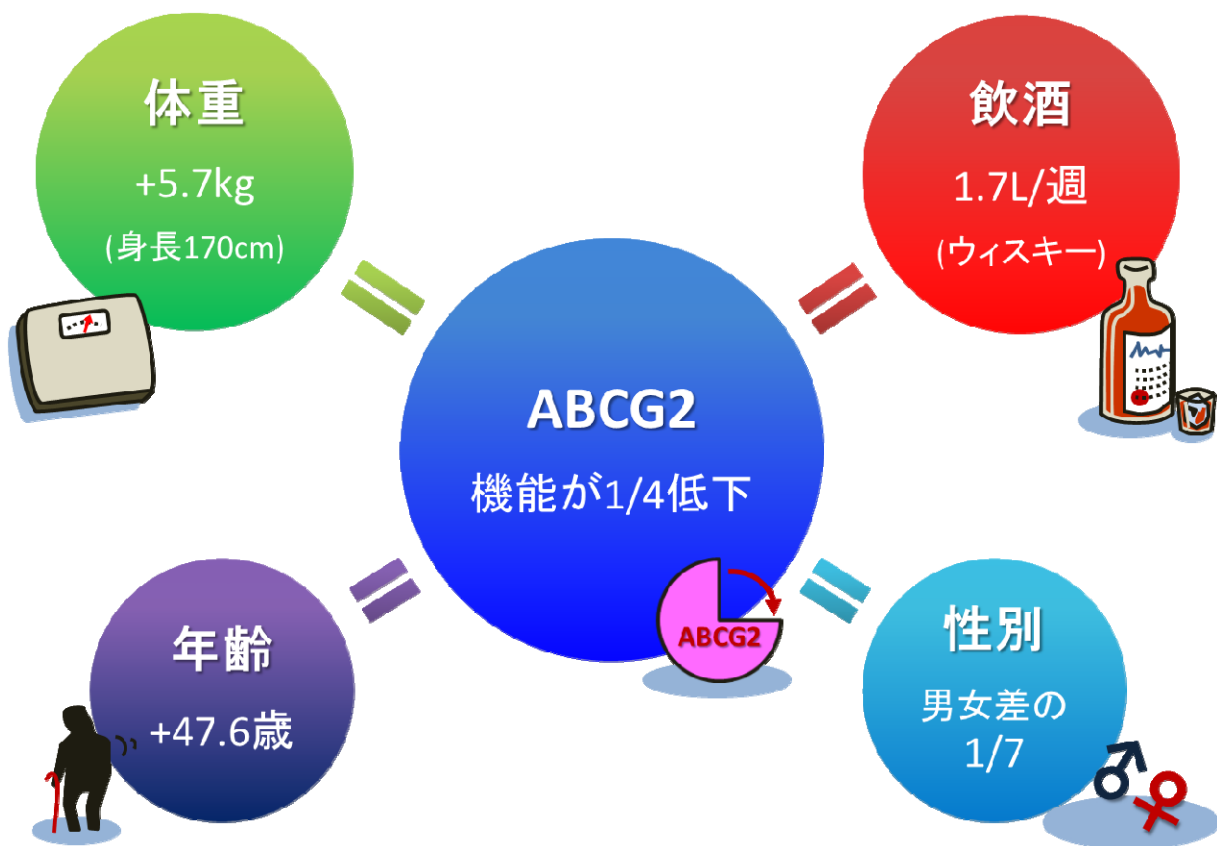


図 1 1 機能低下型遺伝子変異がもたらす血清尿酸値の変化と同等の影響を持つ発症要因のイメージ

回帰係数の比から、輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能が 1/4 だけ低下した場合と同等の血清尿酸値上昇に対する各要因の変化量が計算できる。例えば、BMI は 1.97 ポイントの上昇、飲酒量は 552.1 g/週の上昇を示した。これは、「輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能が 1/4 低下する」ことは、血清尿酸値の上昇において「身長 170 cm のヒトが 5.7 kg 太る」ことや、「毎週ウイスキーを 1.7 L 飲む」ことと同じ影響力を持つことを意味する。また、「47.6 歳」加齢することや、「男女の尿酸値の差 (1.46 mg/dl) の 7 分の 1」と同等の影響を持つことを意味している。



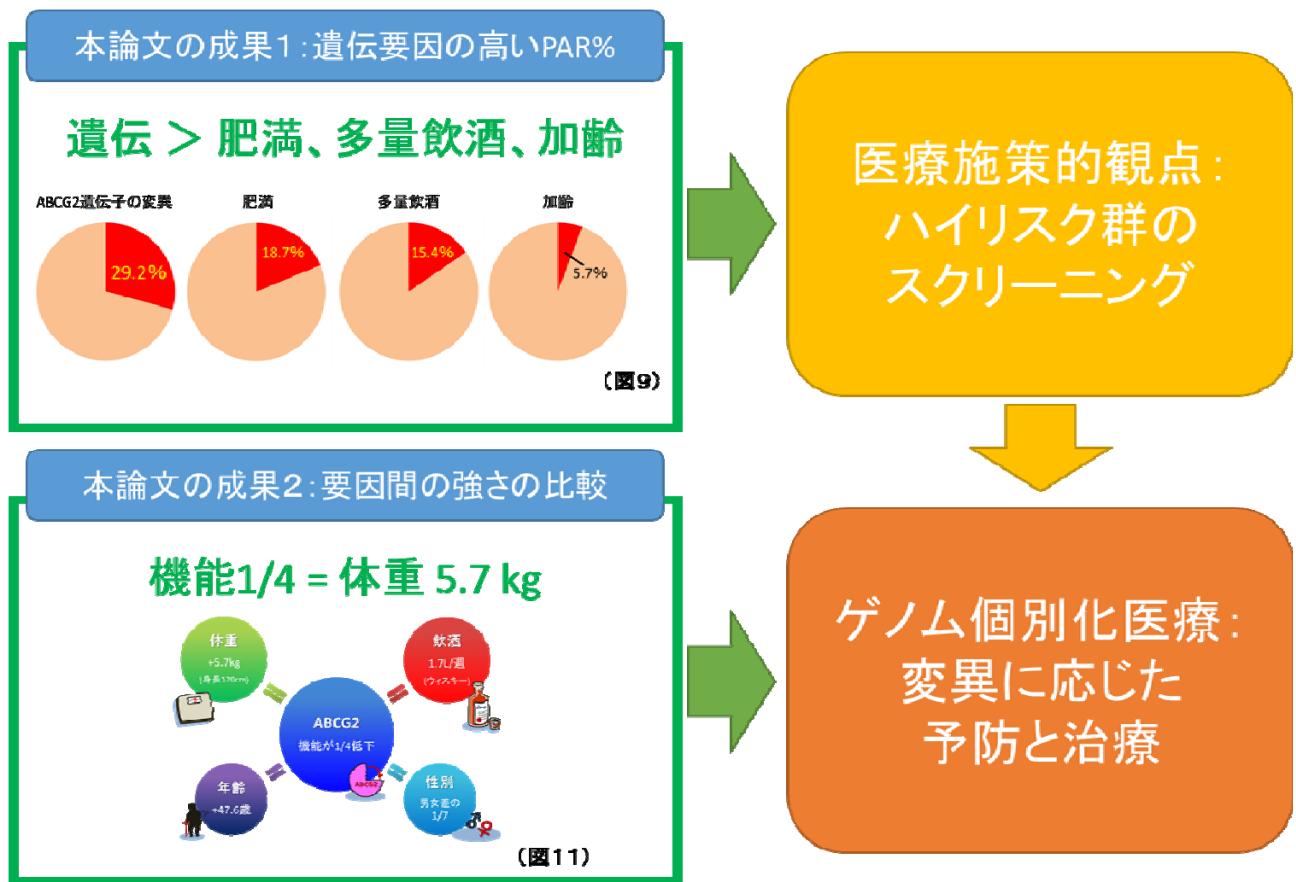


図 1 2 本研究の成果のまとめ

本研究では、比較的容易に検出可能な *ABCG2* 遺伝子の 2 つの変異の解析を通して、「高尿酸血症の発症における遺伝要因の PAR% は典型的な環境要因より大きいこと」と「強い遺伝要因と同等の血清尿酸値の上昇をもたらす環境要因の大きさ」の 2 点を明らかにした。前者は医療施策的見地から、高尿酸血症・痛風のハイリスク群をスクリーニングできる可能性を示唆し、後者はゲノム個別化医療の見地から、見出されたハイリスク群の遺伝子変異に応じた予防と医療の実現に有用な成果であると言える。

表 1 解析対象者の背景

	全体	男性	女性
人数 (人)	5,005	3,401	1,604
血清尿酸値 (mg/dl)	5.57±0.02	6.10±0.02	4.44±0.02
年齢 (歳)	52.3±0.12	52.8±0.15	51.2±0.22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±0.04	23.5±0.05	22.0±0.08
飲酒量 (g/週 ; 純エタノール換算)	115.7±2.62	157.7±3.54	27.5±1.79

(BMI; body mass index)

表 2 飲酒量の換算表

種類	量	飲酒量 (g; 純エタノール換算)
ウィスキー類	シングル (= 30 ml)	10
	ダブル (= 60 ml)	20
ワイン	グラス (=120 ml)	12
ビール・発泡酒	大ビン (= 633 ml)	25
	中ビンまたは 500 ml 缶	20
	350 ml 缶	14
	250 ml 缶またはそれ以下	7
日本酒	1 合 (= 180 ml)	22
焼酎（梅酒を含む）	1 合 (= 180 ml)	50
チューハイ	1 杯 (= 350 ml)	20

表 3 対象者における ABCG2 の尿酸排泄機能

ABCG2 の尿酸排泄機能	全体		男性		女性	
	人数	%	人数	%	人数	%
機能正常 (機能低下無し)	2,338	46.7	1,592	46.8	746	46.5
機能 3/4 (軽度機能低下)	1,971	39.4	1,332	39.2	639	39.8
機能 1/2 (中等度機能低下)	619	12.4	424	12.5	195	12.2
機能 1/4 以下 (重度機能低下)	77	1.5	53	1.6	24	1.5
合計	5,005	100.0	3,401	100.0	1,604	100.0

表 4 各要因の PAR%と 95%信頼区間

発症要因	PAR% (95% CI)	RR (95%CI, p 値)
ABCG2 遺伝子変異（合計）	29.2 (22.7-35.5)	1.77 (1.55-2.03, $6.83 \times 10^{-18}$ )
（軽度機能低下）	18.0 (12.8-23.2)	1.64 (1.42-1.90, $5.61 \times 10^{-12}$ )
（中等度機能低下）	10.1 (7.36-13.0)	2.16 (1.81-2.57, $1.61 \times 10^{-17}$ )
（重度機能低下）	1.1 (0.194-2.05)	1.99 (1.31-3.02, $2.13 \times 10^{-3}$ )
肥満（BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> ）	18.7 (14.9-22.6)	2.01 (1.78–2.28, $1.52 \times 10^{-27}$ )
多量飲酒 <sup>†</sup>	15.4 (11.5-19.2)	1.79 (1.57–2.04, $4.03 \times 10^{-18}$ )
加齢（60 歳以上）	5.74 (2.27-9.29)	1.28 (1.11–1.47, $5.81 \times 10^{-4}$ )
性別（男性）（女性と比較）	91.7 (88.3–94.9)	17.3 (11.40–26.38, $5.22 \times 10^{-88}$ )

<sup>†</sup>飲酒量が純エタノール換算で 196 g/週（男性）または 98 g/週（女性）より多いとき。

(PAR%; 人口寄与危険度割合, RR; リスク比)

表 5 ABCG2 遺伝子の変異による尿酸排泄機能低下に伴う血清尿酸値の変化

ABCG2 の 尿酸排泄機能	全体		男性		女性	
	人数 (%)	SUA (mg/dl)	人数 (%)	SUA (mg/dl)	人数 (%)	SUA (mg/dl)
機能正常	2,307 (47.5)	5.41 ±0.03	1,561 (48.0)	5.92 ±0.03	746 (46.5)	4.34 ±0.03
機能 3/4 (軽度機能低下)	1,903 (39.2)	5.63 ±0.03	1,264 (38.9)	6.19 ±0.04	639 (39.8)	4.51 ±0.04
機能 1/2 (中等度機能低下)	574 (11.8)	5.71 ±0.06	379 (11.7)	6.31 ±0.06	195 (12.2)	4.54 ±0.08
機能 1/4 以下 (重度機能低下)	73 (1.5)	5.98 ±0.16	49 (1.5)	6.51 ±0.17	24 (1.5)	4.88 ±0.21
合計	4,857 (100.0)	5.54 ±0.02	3,253 (100.0)	6.08 ±0.02	1,604 (100.0)	4.44 ±0.02

結果は平均値±標準誤差で表示した。

(SUA; 血清尿酸値)

**表 6 輸送体 ABCG2 の尿酸排泄機能低下と他の要因が血清尿酸値に及ぼす効果量の比較**

要因	$\beta^\ddagger$ (回帰係数)	95% CI	p 値	$\beta_{ABCG2}/\beta$ (回帰係数の比)
ABCG2 の機能*	0.193	0.150 - 0.235	$5.99 \times 10^{-19}$	1.00
性別 <sup>†</sup>	1.46	1.38 - 1.53	$2.34 \times 10^{-296}$	0.13
年齢 (歳)	0.0040	0.00045 - 0.0076	0.028	47.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.098	0.087 - 0.108	$1.29 \times 10^{-68}$	1.97
飲酒量 (g/週, 純エタノール換算)	0.00035	0.00017 - 0.00053	$1.77 \times 10^{-4}$	552.1

\* 輸送体 ABCG2 については、「機能低下無し」を 1、「軽度機能低下」を 2、「中等度機能低下」を 3、「重度機能低下」を 4 として計算した。

<sup>†</sup> 性別については女性を 1、男性を 2 として計算した。

<sup>‡</sup> “ $\beta$ ”は各要因の単位量当たりの血清尿酸値の効果量（増加量；mg/dl）を指す。

回帰係数の比( $\beta_{ABCG2}/\beta$ )は ABCG2 の機能の $\beta$ を各要因の $\beta$ で除した値であり、ABCG2 機能が 1/4 だけ低下した時と同等の血清尿酸値の増加量をもたらす各要因の増加量を示している。