

論文の要旨

申請者 中山昌喜

研究論文題目

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

1 目的

痛風の発症は、血清尿酸値が上昇した状態、すなわち高尿酸血症の持続が原因である。痛風は激しい関節痛をもたらすのみならず、循環器疾患や腎疾患発症との関連も指摘されており、早期介入の必要性が指摘されている。

痛風・高尿酸血症は、特に「中年以降」で「肥満」があり、「大酒家」である「男性」ほど発症しやすいという環境要因の存在が昔から知られてきた。一方で、近年の我々の研究から、尿酸排泄輸送体 *ABCG2* 遺伝子の機能低下型変異が痛風・高尿酸血症を引き起こすという遺伝要因が判明した。しかし、これまでに検討された遺伝要因のリスクは個人のリスクについて調べられているものの、集団のリスクについては検討されていなかった。また、環境要因と遺伝要因の影響力の大きさも比較されてこなかった。

そこで、本研究では高尿酸血症の発症に対するこれらの環境要因と遺伝要因の影響力について、集団のリスクの観点から大きさを比較した。あわせて、血清尿酸値の上昇に対するこれらの要因の大きさを比較した。

2 対象並びに方法

健康診断受検者である日本人の男女 5,005 人を対象とした。血清尿酸値が 7 mg/dl を超える対象者、または尿酸降下薬を内服中の対象者を高尿酸血症と判断した。性別、年齢および飲酒量は、自記式質問紙の回答をもとにした。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）より多いときを「多量飲酒」とした。また body-mass index (BMI) が 25 kg/m² 以上であるときを「肥満」とした。さらに、対象者の血液検体からゲノム DNA を抽出し high resolution melting (HRM) 法を用いて *ABCG2* 遺伝子の機能消失型変異である Q126X 変異、および機能半減型変異である Q141K 変異の 2 つの変異を調べた。これらの組み合わせから輸送体 *ABCG2* の尿

尿酸排泄機能を「機能正常」「機能 3/4」「機能 1/2」「機能 1/4 以下」の 4 段階に推測・分類し評価した。

集団のリスクの評価として、各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。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 (回帰係数) を比較した。

3 成 績

ABCG2 遺伝子に Q126X 変異または Q141K 変異を有する者は対象者の 53.3%に認められた。「*ABCG2* 遺伝子変異」の集団のリスクの大きさである PAR%は 29.2%と、「肥満」の 18.7%、「多量飲酒」の 15.4%、「加齢 (60 歳以上)」の 5.74%よりも高かった。

また、血清尿酸値の上昇に対する検討として行われた回帰分析では、「*ABCG2* 遺伝子変異」「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。効果量の比較から、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「BMI が 1.97 上昇する (例：身長 170 cm のヒトが 5.7 kg 太る)」ことや、「純エタノール換算で 552.1 g/週飲酒する (例：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が判明した。

4 考 察

ABCG2 遺伝子変異の PAR%は 29.2%であり、これは高尿酸血症患者の約 3 割は *ABCG2* 遺伝子の 2 つの変異が原因で発症していることを意味する。また、この遺伝要因は肥満や多量飲酒、加齢という典型的な環境要因よりも強く発症に影響していることが判明した。*ABCG2* 遺伝子変異は対象集団の過半数に認められる頻度の高い変異であることから、この変異を調べることで、痛風・高尿酸血症のハイリスク群をスクリーニングできる可能性がある。

血清尿酸値の上昇に対する回帰分析からは、血清尿酸値の上昇において *ABCG2* 遺伝子変異と同等の影響力を持つ BMI や飲酒量などの具体的な数値が示された。肥満や飲酒は痛風・高尿酸血症の重要なリスク評価の対象であるが、*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さらに重要であると結論できる。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。

5 結 論

本研究から、*ABCG2* 遺伝子変異は高尿酸血症の一般的な発症要因であり、典型的な環境要因よりも強い影響力を持つことが示された。すなわち、遺伝子変異をスクリーニングすることで、ハイリスク群を見出し、具体的な数値目標による、遺伝子変異に応じた痛風・高尿酸血症の予防・治療ができる可能性がある。集団における遺伝要因を評価した本研究の結果は、公衆衛生的・医療施策的観点から、またゲノム個別化医療の実現の見地からも有用な知見であると考えられる。