

論文の要旨

申請者 東野俊英

研究論文題目

尿酸トランスポーター遺伝子 *ABCG2* の rare variant と痛風の疾患感受性との関連

1 目 的

痛風は高尿酸血症によって引き起こされる関節痛を伴う疾患であり、遺伝的要因と環境的要因の両者が交絡し発症する common disease の一つである。尿酸トランスポーター遺伝子 *ABCG2* の common variant である Q126X と Q141K が痛風の疾患感受性に強い影響を及ぼすことが示唆されており、これらは尿酸輸送機能の喪失または低下を伴う。しかし、*ABCG2* の rare variant の痛風発症における重要性は明らかではない。本研究では、痛風患者と対照者を用いた比較研究により、*ABCG2* の尿酸輸送機能低下を伴う rare variant が日本人集団において痛風の疾患感受性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2 対象並びに方法

2-1 日本人男性の痛風症例 480 名と対照 480 名を対象に、ターゲット・シーケンシングにより *ABCG2* の非同義変異を同定し、日本人集団における頻度から common variant と rare variant に分類した。

2-2 同定した *ABCG2* の common variant 及び rare variant のうち半数を対象に HEK293 細胞への遺伝子導入を行い、尿酸輸送能解析を実施した。残りの半数はタンパク質機能変化予測アルゴリズムである SIFT 及び PolyPhen-2 のスコア等を用い評価した。また、機能解析実験の結果とタンパク質機能変化予測アルゴリズムの相関を検定した。尿酸輸送機能解析の結果及び SIFT、PolyPhen-2 のスコアをもとに解析対象とする *ABCG2* の rare variant を絞り込んだ。

2-3 解析対象とした rare variant を一つ以上持つ対象者を rare variant carrier とし、リスクとなる common variant を持たない集団で rare variant carrier であることと痛風の疾患感受性との関連を解析した。更に common variant と rare variant の双方を説明因子としたロジスティック解析により、common variant と rare variant が痛風の疾患感受性に与える影響を評価した。

3 成 績

3-1 *ABCG2* の 3 個の common variant と 19 個の rare variant を同定した。

3-2 尿酸輸送機能解析を行った結果、殆どのミスセンス変異に対応する変異体で

尿酸輸送機能の低下を認めた。ナンセンス変異と挿入欠失変異は、いずれも野生型に比較し尿酸輸送機能が40%以下に低下していた。機能解析の結果はSIFTのスコアと有意な相関を示した。機能解析の結果とタンパク質機能変化予測アルゴリズムのスコアから、機能低下を起こさない2個のrare variantを除外した後の17個のrare variantを痛風の疾患感受性との関連解析に用いる方針とした。尚、痛風群の6.3%で、解析対象としたいずれかのrare variantが確認された。

3-3 *ABCG2* の common variant を持たない群では、rare variant carrier であることと痛風の疾患感受性との間に有意な関連が認められた。多変量ロジスティック回帰解析では、*ABCG2* の rare variant carrier であること、及び common variant である Q126X または Q141K が存在することはいずれも有意な説明因子であった。

4 考 察

ABCG2 の common variant と rare variant は痛風患者群で高い頻度で存在し、多変量ロジスティック回帰解析によりこれらが独立して痛風と関連していることを示した。本結果は、*ABCG2* の rare variant による痛風のリスクアセスメントを通して個別化医療の推進につながるものである。また、痛風という common disease の遺伝的要因に関して、集団内において common variant と共に rare variant が大きな影響をもつという、common disease における遺伝的要因の概念に関して新たなモデルを提唱するものである。

5 結 論

痛風患者に高頻度で分布する尿酸トランスポーター遺伝子 *ABCG2* の common variant と rare variant は、両方が痛風の疾患感受性に強く影響することを示した。本研究の成果は、今後の痛風の個別化医療の推進につながるものと考えられる。