痛風の主要病因遺伝子ABCG 2の同定

松尾 洋孝¹⁾ 市田 公美^{2) 3)} 高田 龍平⁴⁾ 中村 好宏⁵⁾
 中山 昌喜¹⁾ 高田 雄三⁶⁾ 井上 寛規¹⁾ 櫻井 裕⁷⁾
 細谷 龍男³⁾ 金井 好克⁸⁾ 鈴木 洋史⁴⁾ 浜島 信之⁹⁾
 四ノ宮成祥¹⁾

目 的

痛風の主要病因遺伝子を同定するために、これまでのゲノムワイド連鎖解析などから有望な候補遺伝子であるABCG 2に着目し、分子機能を指標とした遺伝子解析を実施した。

方 法

分子機能解析として、輸送機能はABCG 2を発現した細胞から調整したベジクルを用いて実施した。90名の高尿酸血症を対象に、ABCG 2遺伝子の全コーディング領域のresequencingを実施し、得られた候補変異による輸送機能の変化を評価した。頻度の高い変異について、739名の健診サンプルを用いたQTL解析を実施した。さらに、日本人男性の痛風症例161名を含む228名の高尿酸血症症例と、尿酸値が正常な日本人男性865名を対象として主要な変異のタイピングとハプロタイプ頻度解析などを行い、予測される輸送機能別の発症リスクを評価した。

結 果

ABCG 2は、高容量性の尿酸排泄トランスポーターであった。高尿酸血症90名の解析で認められた6つのアミノ酸変化を伴う変異のうち、Q126Xを含む4つは機能消失型変異であった。Q141Kは機能が半減する変異であった。QTL解析により、ABCG 2の機能低下型変異により尿酸値が有意に上昇することがわかり、ABCG 2の腎臓、小腸などの発現パターンから、ABCG 2がこれらの臓器からの尿酸排泄を司ることが示唆された。特に頻度の高いQ126XとQ141Kを対象にハプロタイプ頻度解析を実施したところ、これらのリスク変異は独立し、1つのハプロタイプに共存しないことがわかった。予測される輸送機能別の発症リスクを評価すると、ABCG 2の機能が1/4以下になる変異パターンは解析した痛風症例の1割に認められ、発症リスクが25.8倍になることがわかった。ABCG 2の機能が1/2または3/4になると発症リスクがそれぞれ4.34倍、3.02倍となり、ABCG 2の機能低下を認める痛風症例は8割にもわたることがわかった。

1) 防衛医科大学分子生体制御学

2) 東京薬科大学病態生理学

3) 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科学

4) 東京大学医学部附属病院薬剤部

5) 防衛医科大学数学研究室

6) 防衛医科大学法医学

7) 防衛医科大学衛生学公衆衛生学

8) 大阪大学医学部生体システム薬理学

9) 名古屋大学医学部予防医学 医学推計判断学

Hiroataka Matsuo, Akiyoshi Nakayama,

Hiroki Inoue and Nariyoshi Shinomiya

Kimiyoshi Ichida

Kimiyoshi Ichida, Tatsuo Hosoya

Tappei Takada, Hirofumi Suzuki

Yoshihiro Nakamura

Yuzo Takada

Hiroshi Sakurai

Yoshikatsu Kanai

Nobuyuki Hamashima

考 察

ABCG 2遺伝子のありふれた遺伝子変異パターンの個人差が、血液中の尿酸値および痛風発症リスクの個人差につながる事が明らかとなった。本研究により、痛風の主要な病因遺伝子ABCG 2が明らかとなり、ABCG 2の生理学的機能が尿酸排泄を司ることが示唆された。今後、個人差に応じた新たな視点からの予防法や治療薬の開発につながる事が期待される。

文 献

H. Matsuo, T. Takada, K. Ichida, T. Nakamura, et al. Sci. Transl. Med. 1, 5ra11 (2009) .