総説

痛風と高尿酸血症に関連する遺伝子の最新知識

岡田 随象¹⁾ 鎌谷 直之²⁾

はじめに

ヒトゲノム配列が解読されてから10年が経過し、数千人～数万人規模のサンプルにおける遺伝情報が得られる時代が到来した。これらの膨大な遺伝情報に対して、ゲノムワイド関連解析や次世代シーケンサーに代表される遺伝統計解析を実施することにより、数多くのヒト疾患感受性遺伝子が同定されている。これらの解析は、生活習慣病や悪性腫瘍など集団内において比較的発生頻度の高い「ありふれた疾患 (common disease)」に対して特に威力を発揮し、実際に common disease に含まれる痛風や高尿酸血症においても、国際共同研究を通じて多数の感受性遺伝子が同定されている¹⁾。また、その結果に対するバイオインフォマティクス解析を通じて、新たな疾患病態の解明への糸口も見出されている。

本稿では「痛風と高尿酸血症に関連する遺伝子の最新知識」というタイトルで、痛風及び高尿酸血症を対象としたゲノム解析の現状と、これからの個別化医療やゲノム創薬に対する展望について述べる。

1. 遺伝統計学とゲノムワイド関連解析

遺伝統計学とは、ヒトの遺伝情報と形質情報との因果関係を統計学の観点より評価する学問分野であり、近年のゲノム解析技術の発展やヒトゲノム多型情報の蓄積に伴いその重要性が認識されて

いる。主たる研究テーマとしてヒト疾患への罹患性や各種形質情報 (臨床検査値, 身体測定値, 等) の個人差を規定する感受性遺伝子の同定があり、代表的な手法としてゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) や、次世代シーケンサーを用いたレアバリエーション解析が挙げられる。

ゲノムワイド関連解析においては、ヒトゲノム全体を網羅する数百万～1,000万の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を対象に、数百人～数万人の対象サンプル群におけるSNPと疾患との因果関係を評価する。ゲノムワイド関連解析は2002年に世界で初めて我が国の理化学研究所で実施された手法である²⁾。Common diseaseを対象とした既存の遺伝統計解析手法 (罹患同胞対解析や伝達不平衡試験) では困難であった疾患感受性遺伝子の同定が、ゲノムワイドに各SNPを個別に検定するという格段にシンプルな手法で達成されたことは驚きをもって迎えられたが、その有効性が認められた後は世界中のゲノム研究施設で競うようにして実施されてきた。これまでに報告されたゲノムワイド関連解析結果をまとめたウェブサイト (The NHGRI GWAS Catalog; <http://www.genome.gov/GWASStudies/>)³⁾ によると、2013年末までに1400以上のゲノムワイド関連解析が300以上のヒト形質に対して実施されている。筆者らは、理化学研

1) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 疾患多様性遺伝学分野 Yukinori Okada

2) 株式会社スタージェン Naoyuki Kamatani

Key words: 痛風 高尿酸血症 ゲノムワイド関連解析 個別化医療 ゲノム創薬

連絡先: 岡田 随象 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 M&Dタワー B1F

東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター内

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科疾患多様性遺伝学分野

究所 ゲノム医科学研究センター (現: 統合生命医科学研究センター) やバイオバンクジャパン・プロジェクトとの連携のもと, 多数のヒト形質に関わる感受性遺伝子を同定してきた^{4,11)}.

2. 高尿酸血症における関連遺伝子

ゲノムワイド関連解析は当初, ヒト疾患罹患群及び対照群という二群間における各SNPのアレル頻度差を比較する手法 (定性解析: qualitative analysis, もしくはケースコントロール解析: case-control analysis) として開発された. その後, 各サンプル毎に与えられる個別の形質値とSNPジェノタイプとの関連を検定する手法 (定量解析: quantitative analysis) にも適用拡大されたという経緯がある. 後者の定量解析においては, ヒト疾患罹患群に限定されず一般健常人集団を対象に実施可能という事情もあり, 早期から数万人を対象とした大規模なGWASが実施されていた. 定量解析の対象としては身体計測値 (身長, 肥満度)^{5,8)} や臨床検査値 (血液検査, 生化学検査, 生理機能検査)^{4,6,7)} が含まれ, 高尿酸血症及び血清尿酸値 (serum uric acid levels) についても様々な人種集団を主な対象としたゲノムワイド関連解析が多数実施されている (Table 1)^{4,10,12-25)} 注1).

高尿酸血症に対するゲノムワイド関連解析を通じて最初に同定された関連遺伝子領域として, 4番染色体単腕 (4p16) 上に位置する *SLC2A9* (*GLUT9*) 遺伝子が挙げられる^{4,10,12-20,23-25)}. *SLC2A9* は尿酸トランスポーター遺伝子であり, 腎臓における尿酸再吸収の制御を通じて血清尿酸値に影響を与えていると考えられている. その後, 同じくトランスポーター遺伝子である *SLC22A11-SLC22A12* (*URAT1*)^{4,10,18,19,21,24)}, *SLC17A1-SLC17A3*^{17-19,24)}, *SLC16A9*¹⁸⁾²⁴⁾ の多型と血清尿酸値との関連も同定され, 尿酸代謝の恒常性維持における腎排泄経路の役割を示しているものと考えられた²⁶⁾. 一方で, 高尿酸血症感受性遺伝子 *ABCG2*^{4,10,17-19,24)} のノックアウトマウスにおいては, 腸管からの尿酸排泄量の低下による血清尿酸値の上昇が認められており, 腎外排泄経路の重要性も示唆されている²⁷⁾.

注1) 本稿では取り上げていないが, ゲノムワイド関連解析に先立ち, メンデル遺伝型の家系例を対象とした連鎖解析によって, 高尿酸血症・痛風関連遺伝子が複数同定されている. 詳細については, Kamatani N. *et al.*²⁸⁾, Reginato A.M. *et al.*¹⁾ を参照して頂きたい.

3. 国際共同研究を通じた高尿酸血症関連遺伝子の同定

高尿酸血症に対するゲノムワイド関連解析は当初, 欧米人集団を中心として実施されていた. しかし, 同じヒト形質であっても異なる人種でゲノムワイド関連解析を実施することにより, 人種特異的な新規関連領域や関連領域内における真の機能性原因多型の同定 (fine-mapping) が可能になることが指摘された結果⁹⁾, 複数人種を対象とした大規模ゲノムワイド関連解析が国際共同研究を通じて実施されている¹¹⁾.

我々は東アジア人集団における遺伝的背景の解明を目的とした国際共同プロジェクト「アジア遺伝疫学ネットワークコンソーシアム (AGEN consortium)」のもと, 中国, シンガポール, 台湾, 韓国, 米国及び日本の施設によって集められた東アジア人集団 33,074 名を対象に, 高尿酸血症に対するゲノムワイド関連解析を実施した¹⁰⁾. 国際 HapMap プロジェクトによって同定された約 240 万個の SNP を評価した結果, ゲノムワイド水準 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) を満たす 4 領域 (*SLC2A9*, *ABCG2*, *SLC22A11-SLC22A12*, *MAF*) を同定し, そのうち 16 番染色体長腕 (16q23) 上に位置する *MAF* (*c-MAF*, *CCA4*) 遺伝子領域における関連は新規の報告となった (Fig. 1). さらに, 腎機能の指標である尿素窒素, 血清クレアチニン値, 糸球体ろ過量に対するゲノムワイド関連解析も並行して実施した結果, これらの腎機能指標に対する関連遺伝子領域の一部 (*ALDH2*, *C12orf51*, *BCAS3*, *MTX1-GBA*) が, 高尿酸血症のリスクを有することが明らかになった (Fig. 2). 本研究は, 後述する欧米主体の国際共同研究と半ば競合する形で実施され, 最終的には本研究が先の報告となった.

Figure 1. A Manhattan plot of the GWAS for serum uric acid levels in the Asian populations. The y axis shows the $-\log_{10}$ (P-values) of the SNPs. The genetic loci that satisfied the genome-wide significance threshold ($P < 5.0 \times 10^{-8}$), indicated as a gray horizontal line, are labeled. The newly identified loci are colored in red, and the previously known loci are colored in blue. The SNPs for which the P-value was smaller than 1.0×10^{-20} are indicated at the upper limit of each plot. The plot was obtained from Okada Y. *et al*¹⁰⁾.

Figure 2. Venn diagram of pleiotropic associations of the kidney-function related loci. Genetic loci associated with kidney function are classified based on pleiotropy among the traits. Genes showed significant associations with risk of stage 3+ chronic kidney disease (CKD) are colored in red. The plot was obtained from Okada Y. *et al*¹⁰⁾.

欧米人主体の研究が先行するゲノム研究分野では希少な事態であり、高尿酸血症及び痛風に関する研究にアジア人が先進的に取り組んできたことを反映したものと考えられた。

*MAF*は転写活性因子または抑制因子として作用し、細胞分化やアポトーシスに関わる遺伝子である。常染色体優性遺伝の若年性白内障(Cataract, pulverulent or cerulean, with or without microcornea; MIM:610202)の原因遺伝子としても報告されている²⁹⁾。我々は、*MAF*遺伝子領域内で血清尿酸値を上昇させる多型が、慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)のリスクも有意に上昇させることも見出し¹⁰⁾、*MAF*遺伝子が血清尿酸値や腎機能維持機能に影響を与えるメカニズムに関する今後の研究が期待される。

さらに我々は、国際共同プロジェクト「高尿酸血症遺伝疫学コンソーシアム (GUGC)」への参加を通じて、14万人以上の欧米人、アジア人、アフリカ人を対象としたゲノムワイド大規模関連解析解析を実施した²⁴⁾。本研究は、複数の人種を対象とした遺伝解析研究として過去最大規模のものとなり、高尿酸血症に関連する遺伝子領域が新たに約20箇所同定された(*TRIM46*, *INHBB-GLI2*, *SERBP1P3-RFT1*, *TMEM171-TMEM174*, *VEGFA*, *BAZ1B*, *PRKAG2*, *STC1-ADAM28*, *HNF4G*, *A1CF*, *FIGNL2-ANKRD33*, *ATXN2*, *MLXIP-IL31*, *UBE2Q2*, *IGF1R*, *CYB5B-MIR1538*, *MAF*, *HLF*, *BCAS3*; Table 1)。高尿酸血症のリスクを人種間で比較した結果、*SLC2A9*, *ABCG2*, *SLC22A11-SLC22A12*, *MAF*領域の関連が複数人種において認められ、高尿酸血症の遺伝的背景が異なる人種間において共有されていることが示唆された。一方で*SLC22A11-SLC22A12*等、複数の領域では人種間で異なる関連SNPのピークや複数の独立した関連SNPの存在が示唆されたため¹⁾、各人種のゲノムワイド関連解析結果を統合したfine-mapping及び領域内遺伝子のtarget exon sequencingを通じた真の機能性原因多型の探索研究を進めている(米国Mt. Sinai Hospitalとの共同研究)。

ゲノムワイド関連解析の結果を入力値として、

どの生物学的なパスウェイに属する遺伝子においてより有意な疾患感受性が認められるか評価する手法があり、パスウェイ解析とよばれている³⁰⁾³¹⁾。GUGCのゲノムワイド関連解析結果に対して実施したところ、インヒビリン-アクチビン経路(inhibins-activins signaling pathways)や糖代謝経路(glucose/fluctose metabolism)の有意な関与が示唆された²⁴⁾。両者は生体内のエネルギー代謝に関わるパスウェイ経路であり、高尿酸血症と生活習慣病との関係の解明につながる可能性があるとして注目されている³²⁾。

4. 痛風における関連遺伝子

痛風の発症リスクに関しても同様に、ゲノムワイド関連解析を通じた感受性遺伝子領域の同定が行われている^{22, 24)}。健康人集団全般を対象にできる高尿酸血症解析と異なり、痛風リスクのゲノム解析においては患者群が痛風罹患者のみに限定されるため相対的な検出力が低下し、ゲノムワイド水準を満たすリスクが確認された遺伝子領域は数箇所に留まっている(*SLC2A9*, *ABCG2*, *ALDH16A1*)。高尿酸血症が痛風の発症に深く関わっていることより、高尿酸血症関連遺伝子領域の多くは痛風に対するリスクも示すため^{24, 33)}、今後解析対象サンプル数が増加するに伴い、より多くの痛風感受性遺伝子領域が同定されるものと予想される^{注2)}。但し、各遺伝子領域における高尿酸血症リスクと痛風リスクの相対的な関連の強さは均一ではなく、例えば*ABCG2*領域では痛風へのリスクの方が高尿酸血症へのリスクより強い一方、*SLC2A9*領域では高尿酸血症へのリスクの方が痛風へのリスクよりも強いことが報告されている²⁴⁾。これは、血清尿酸値の上昇を介した全般的な痛風リスクの上昇に加え、各遺伝子領域個別の機能が独自に痛風の発症メカニズムに寄与していることを示すものと考えられた。

注2) 日本人集団における高尿酸血症関連領域と痛風罹患リスクの包括的な解析結果については、Urano W. *et al.*³³⁾を参照して頂きたい。

Table 1. Genetic loci associated with serum uric acid levels

Chromosomal band	Genes included in the uric acid associated loci	Ethnicity	References
1q21	<i>CD160, PDZK1</i>	Europeans	18,19,24)
1q22	<i>TRIM46</i>	Europeans	24)
2p23	<i>GCKR</i>	Europeans	18,19,24)
2q14	<i>INHBB, GLI2</i>	Europeans	24)
2q23	<i>ORC4</i>	Europeans	24)
2q31	<i>LRP2</i>	Asians	4)
3p21	<i>SERBP1P3, RFT1</i>	Europeans	24)
4p16	<i>SLC2A9 (GLUT9)</i>	Europeans, Asians, Africans	4,10,12-20,23-25)
4q22	<i>ABCG2</i>	Europeans, Asians	4,10,17-19,24)
5q13	<i>TMEM171, TMEM174</i>	Europeans	24)
6p24	<i>BTF3P7, RREB1</i>	Europeans	19,24)
6p22	<i>SLC17A1, SLC17A3</i>	Europeans	17,18,18,19,24)
6p21	<i>VEGFA</i>	Europeans	24)
6q23	<i>LOC154092</i>	Africans	21)
7q11	<i>BAZ1B</i>	Europeans	24)
7q36	<i>PRKAG2</i>	Europeans	24)
8p21	<i>STC1, ADAM28</i>	Europeans	24)
8q21	<i>HNF4G</i>	Europeans	24)
10p15	<i>MIR5699, LARP4B</i>	Europeans	25)
10q11	<i>A1CF</i>	Europeans	24)
10q21	<i>SLC16A9</i>	Europeans	18,24)
11q13	<i>SLC22A11, SLC22A12(URAT1), NRXN2, SF1, MAP4K2, OVOL1</i>	Europeans, Asians, Africans	4,10,18,19,21,24)
12q13.13	<i>FIGNL2, ANKRD33</i>	Europeans	24)
12q13.3	<i>R3HDM2, INHBC</i>	Europeans	19,24)
12q24.12	<i>ATXN2</i>	Europeans	24)
12q24.31	<i>MLXIP, IL31</i>	Europeans	24)
15q24	<i>UBE2Q2</i>	Europeans	24)
15q26	<i>IGF1R</i>	Europeans	24)
16q22	<i>CYB5B, MIR1538</i>	Europeans	24)
16q23	<i>MAF</i>	Europeans, Asians	10,24)
17q22	<i>HLF</i>	Europeans	24)
17q23	<i>BCAS3</i>	Europeans	24)

*: Genetic loci that satisfied the genome-wide significance threshold ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) are included (obtained from the NHGRI GWAS Catalog; <http://www.genome.gov/GWASStudies/>)³⁾.

Figure 3. Mendelian Randomization approach.

A framework of Mendelian Randomization approach³⁵⁾. Mendelian Randomization approach assumes that if phenotype A (serum uric acid levels) is a direct biological cause of phenotype B (cardiovascular diseases, etc.), genetic loci associated with phenotype A should have effects on phenotype B in a dose-dependent manner according to their effect sizes on phenotype A^{19,41-43)}.

5. Mendelian Randomizationを用いた高尿酸血症と他疾患との因果関係の評価

疫学調査の結果より、高尿酸血症の罹患者は、痛風だけでなく心筋梗塞や糖尿病、肥満、高血圧といった生活習慣病の罹患リスクが上昇することが知られている。しかし、血清尿酸値の上昇が機能的な因果となって直接的にこれらの疾患をひき起こすのか、それともこれらの疾患独自の要因が副次的に高尿酸血症を生じてるにすぎないのかは不明であった³⁴⁾。

この問いに対する遺伝統計学のアプローチとして、Mendelian Randomizationという手法がある³⁵⁾。基本的な概念は、「形質Aが形質Bの直接的原因(因果)である場合、形質Bに対しても関連を示す」^{注3)}と定義され(Fig. 3)、血清C反応性蛋白質(C-reactive protein; CRP)や血清インターロイキン6(interleukin 6; IL-6)と心筋梗塞との因果関係や³⁶⁻³⁸⁾、肥満と2型糖尿病や鬱病との因果関係³⁹⁾⁴⁰⁾に関する評価が有名である。

高尿酸血症と各種疾患(心筋梗塞、糖尿病、肥満、高血圧)に対するMendelian Randomization解析は複数行われているものの、手法の特性上十分な検出力を得るために多大なサンプル数が要求されることもあり、現時点では明確な因果関係の証明には至っていない^{19,41-43)}。しかし、Mendelian Randomization解析は通常の疫学研究では評価が困難な形質間の因果関係の証明を可能にするだけでなく、明らかにされた因果関係に基づき新たな治療アプローチを築くことができるため^{注4)}、今後もより多くのサンプルを対象とした研究が行われていくものと考えられる。

注3) より詳細に定義するなら、「形質Aが形質Bの因果となる場合、形質Aを規定する因果である形質A関連遺伝子領域が、形質Aに対する効果(effect size)を相対的に反映する形(dose-dependent)で形質Bのリスクを有するが、その逆(形質B関連遺伝子領域 → 形質Aへの関連)は成立しない。」

となる。本稿で引用した先行研究^{19,41-43)}では、形質Aに高尿酸血症、形質Bに心筋梗塞、糖尿病、肥満、高血圧等があてはめられている (Fig. 3)。

注4) 例えば、高尿酸血症 (形質A) と高血圧 (形質B) の因果関係が証明された場合、高尿酸血症 (形質A) に対する治療薬 (e.g. アルプリノール) を高血圧 (形質B) の治療に適用できる可能性が生じる⁴¹⁾。既に認可された既存の薬剤に対する適用拡大 (drug repurposing) になるため、新規治療薬と比べて開発コストや医療費を抑えられるという利点がある。

6. 個別化医療への展望

個別化医療 (personalized medicine) は、個々の患者の遺伝情報に基づいた最適な医療の提供、即ち薬物治療効果の最適化や副作用の軽減を目的とした取り組みであり、特に薬剤反応性や副作用を規定する遺伝子領域の同定を目的とした研究は "pharmacogenomics" と呼ばれている⁴⁴⁾。これまでにゲノムワイド関連解析を通じて、カルバマゼピン (carbamazepine) によるスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) と *HLA-A*31:01* アレルの関連^{45) 46)}、スタチン反応性横紋筋融解症 (statin-induced myopathy) と *SLCO1B1* 遺伝子多型の関連⁴⁷⁾、抗TNF製剤の有効性における *CD84* 遺伝子多型⁴⁸⁾ の関連等が知られている。アルプリノール (allopurinol) はプリン骨格を有するキサンチンオ

キシドレダクターゼ (xanthine oxidoreductase; *XOR*) 阻害薬であり、尿酸生成抑制を機序とした高尿酸血症及び痛風に対する優れた治療薬として知られている。しかしアロプリノールに対する稀な副作用としてスティーブンス・ジョンソン症候群などの重症薬疹が報告されている。特に6番染色体単腕に位置する主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) 領域内の *HLA-B*58:01* アレルの保有者において高率に発症することが知られており^{49) 50)}、アルプリノールの治療薬添付文書にも明記されている。また、日本人集団を対象としたゲノムワイド関連解析においてもアルプリノール関連重症薬疹と関連する SNP が同領域内に同定されている⁵¹⁾。

HLA-B 遺伝子はその他の *HLA* 遺伝子と比較してアレル頻度の集団間の違いが顕著であり、集団構造化 (population stratification) の影響を強く受けていることが知られている⁵²⁾。日本人集団における *HLA-B*58:01* アレルの頻度は0.4-0.5%程度であるためアルプリノール関連重症薬疹の発生頻度は低いが³⁾、中国漢民族 (Han Chinese) や東南アジア (Indonesian)、一部の欧米人集団 (Corsica Island, Sardinia Island) では5% ~ 10% 程度の高いアレル頻度が認められる (Table 3)⁵³⁾。これらの人種においては、アルプリノールの使用に先立って *HLA-B*58:01* アレルの有無を確認するという、「コンパニオン診断 (Companion Diagnostics; CoDx)」としての個別化医療の適用が特に有用と考えられている。

注5) 集団内でのアレル頻度とアレル保有率の

Table 2. Genetic loci associated with gout

Chromosomal band	Genes included in the uric acid associated loci	Ethnicity	References
4p16	<i>SLC2A9 (GLUT9)</i>	Europeans	24)
4q22	<i>ABCG2</i>	Europeans	22,24)
19q13	<i>ALDH1A1</i>	Europeans	22)

*: Genetic loci that satisfied the genome-wide significance threshold ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) are included (obtained from the NHGRI GWAS Catalog; <http://www.genome.gov/GWASudies/>)³⁾. Suggestive additional associations with gout for some of the serum uric acid level risk loci have been reported¹³³⁾.

Table 3. Allele frequency spectrum of *HLA-B*58:01*

Country	<i>HLA-B*58:01</i> allele frequency (population)*
China	0.027-0.17 (Han Chinese), 0.073 (Hong Kong), 0.004-0.08 (others)
Italy	0.064 (Sardinia Island), 0.016 (Caucasian)
Indonesia	0.059-0.06
Australia	0.049 (Caucasian), 0-0.01 (Aborigine)
France	0.045 (Corsica Island), 0.016 (Southeast)
Ghana	0.042
Iran	0.04
Cameroon	0.037
Israel	0.015-0.032
Brazil	0.022
Germany	0.0048-0.02
Czech Republic	0.014
Croatia	0.013
Austria	0.008
Guatemala Mayan	0.007
England	0.005
Japan	0.004-0.005
Ireland	0.003-0.004

*: Allele frequencies of the populations estimated from ≥ 100 subjects are summarized (obtained from the Allele Frequency Net Database; <http://www.allelefrequencienet.org/>)⁵³⁾.

違いに注意されたい。ヒトは父親由来および母親由来のゲノムを保有するディプロイド (diploid) であるため、アレル頻度 f に対しアレル保有率は $1-(1-f)^2$ で定義される。即ち、アレル頻度が1%, 5%, 10%, 20%の時、アレル保有率は2.0%, 9.8%, 19%, 36%に達する。

7. これからのゲノム創薬

ゲノム創薬とはゲノム解析の結果を用いた新規創薬を行う手法であり、近年の創薬コストの増大に伴いその重要性が指摘されている⁵⁴⁾。しかしながら先述のように、過去10年の間にゲノムワイド関連解析を通じて多数の疾患感受性遺伝遺伝子が同定された一方、その成果のゲノム創薬への還元に関しては具体的な進捗が得られない状態が続いていた⁵⁵⁾。

筆者らはその打開策として、「ゲノム解析」→「疾患病態解析」→「新規創薬」という旧来のゲ

ノム創薬のプロセスではなく、「疾患病態解析」→「ゲノム解析」→「新規創薬」と、ゲノムから直接創薬を目指す新しいゲノム創薬の枠組みを提唱している (Fig. 4A)⁵⁶⁾。この枠組みを実際に common disease の一つである関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) に対して適用し、(i) 関節リウマチのリスク遺伝子と既存のRA治療薬の標的遺伝子が有意に重複していること、(ii) 新規関節リウマチ治療薬候補としての *CDK4/6* 阻害剤の同定、を報告している¹¹⁾。

痛風に対する新規治療薬として注目を集めているのが、*XOR* 阻害剤の一つであり、本邦の帝人ファーマによって開発されたフェブキシostat (febuxostat; TEI-6720) である⁵⁶⁾。アルプリノールと比較して重症薬疹や腎機能障害のリスクが低いため、特に痛風患者が急増している中国を始めとして国際的な需要が増している。*XOR* と血清尿酸値の関わりに関しては、*XOR* 遺伝子変異により

Figure 4. Past and incoming genome drug discovery.

(A) While “past genome drug discovery” uses genome information to understand the disease and then aims to discover new drugs, a newly developed framework of “incoming genome drug discovery” aims directly translate genome information to drugs¹¹⁾. (B) Identification of febuxostat as gout treatment was motivated by observations on XOR mutations, which cause hereditary forms of xanthinuria. This process can be interpreted as a typical example of “Incoming drug discovery” from gene (i.e. XOR) to drug (i.e. febuxostat).

常染色体劣性遺伝のキサンチン尿症 (hereditary xanthinuria; MIM:278300) を発症し、尿酸の代謝障害と低尿酸血症を生じることが知られている⁵⁷⁾。即ち、ヒト集団において XOR 阻害を実施した際の血清尿酸値への影響がゲノム解析を通じて予め判明しており、それが動機となって実用可能な XOR 阻害剤の開発が促進された、と解釈することができる。これは筆者らが提唱する、「ゲノム (XOR) から直接創薬 (フェブキソスタット) を目指す枠組み」に一致するものであり (Fig. 4B)、未だ数少ないゲノム創薬の一つの成功例として捉えることができると考えられる。

おわりに

本稿では、ゲノムワイド関連解析による成果を中心に、痛風及び高尿酸血症におけるゲノム解析の最新の知見を紹介した。痛風や高尿酸血症が、ゲノム解析、個別化医療、ゲノム創薬といった幅広い分野で先進的な研究活動の対象となっていることを感じてもらえれば幸いである。また、これ

らの成果には日本人研究者も大きな貢献を果たしており、今後の一層の活躍が望まれる。

著者のCOI開示：

鎌谷直之：役員報酬(株式会社スタージェン)、
助言指導(帝人ファーマ株式会社)
岡田随象：なし

文 献

- 1) Reginato AM, Mount DB, Yang I et al : The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 8:610-621, 2012.
- 2) Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A et al : Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 32:650-654, 2002.
- 3) Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA et al : Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A 106:9362-9367, 2009.
- 4) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y et al: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* 42:210-215, 2010.
 - 5) Okada Y, Kamatani Y, Takahashi A et al : A genome-wide association study in 19 633 Japanese subjects identified LHX3-QSOX2 and IGF1 as adult height loci. *Hum Mol Genet* 19:2303-2312, 2010.
 - 6) Okada Y, Takahashi A, Ohmiya H et al: Genome-wide association study for C-reactive protein levels identified pleiotropic associations in the IL6 locus. *Hum Mol Genet* 20:1224-1231, 2011.
 - 7) Okada Y, Hirota T, Kamatani Y et al : Identification of nine novel loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet* 7:e1002067, 2011.
 - 8) Okada Y, Kubo M, Ohmiya H et al : Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nat Genet* 44:302-306, 2012.
 - 9) Okada Y, Terao C, Ikari K et al : Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet* 44:511-516, 2012.
 - 10) Okada Y, Sim X, Go MJ et al : Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. *Nat Genet* 44:904-909, 2012.
 - 11) Okada Y, Wu D, Trynka G et al : Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376-381, 2014.
 - 12) Li S, Sanna S, Maschio A et al : The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* 3:e194, 2007.
 - 13) Wallace C, Newhouse SJ, Braund P et al : Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet* 82:139-149, 2008.
 - 14) Döring A, Gieger C, Mehta D et al : SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 40:430-436, 2008.
 - 15) Vitart V, Rudan I, Hayward C et al : SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 40:437-442, 2008.
 - 16) McArdle PF, Parsa A, Chang YP et al : Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum* 58:2874-2881, 2008.
 - 17) Dehghan A, Kottgen A, Yang Q et al : Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372:1953-1961, 2008.
 - 18) Kolz M, Johnson T, Sanna S et al : Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 5:e1000504, 2009.
 - 19) Yang Q, Kottgen A, Dehghan A et al : Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet* 3:523-530, 2010.
 - 20) Charles BA, Shriner D, Doumatey A et al : A genome-wide association study of serum uric acid in African Americans. *BMC Med Genomics* 4:17, 2011.
 - 21) Tin A, Woodward OM, Kao WH et al : Genome-wide association study for serum urate concentrations and gout among African Americans identifies genomic risk loci and a novel URAT1 loss-of-function allele. *Hum Mol Genet* 20:4056-4068, 2011.

- 22) Sulem P, Gudbjartsson DF, Walters GB et al : Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels. *Nat Genet* 43:1127-1130, 2011.
- 23) Karns R, Zhang G, Sun G et al : Genome-wide association of serum uric acid concentration: replication of sequence variants in an island population of the Adriatic coast of Croatia. *Ann Hum Genet* 76:121-127, 2012.
- 24) Kottgen A, Albrecht E, Teumer A et al : Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 45:145-154, 2013.
- 25) Li WD, Jiao H, Wang K et al : A genome wide association study of plasma uric acid levels in obese cases and never-overweight controls. *Obesity (Silver Spring)* 21:E490-E494, 2013.
- 26) Taniguchi A, Kamatani N : Control of renal uric acid excretion and gout. *Curr Opin Rheumatol* 20:192-197, 2008.
- 27) Ichida K, Matsuo H, Takada T et al : Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3:764, 2012.
- 28) Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H et al : Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 43:925-929, 2000.
- 29) Vanita V, Singh D, Robinson PN et al : A novel mutation in the DNA-binding domain of MAF at 16q23.1 associated with autosomal dominant "cerulean cataract" in an Indian family. *Am J Med Genet A* 140:558-566, 2006.
- 30) Raychaudhuri S, Plenge RM, Rossin EJ et al : Identifying relationships among genomic disease regions: predicting genes at pathogenic SNP associations and rare deletions. *PLoS Genet* 5:e1000534, 2009.
- 31) Segre AV, Groop L, Mootha VK et al : Common inherited variation in mitochondrial genes is not enriched for associations with type 2 diabetes or related glycemic traits. *PLoS Genet* 6:e1001058, 2010.
- 32) Leah E : Genetics: Metabolic pathways newly implicated in gout epidemiology. *Nat Rev Rheumatol* 9:64, 2013.
- 33) Urano W, Taniguchi A, Inoue E et al : Effect of genetic polymorphisms on development of gout. *J Rheumatol* 40:1374-1378, 2013.
- 34) Choi HK, Mount DB, Reginato AM : Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 143:499-516, 2005.
- 35) Vanderweele TJ, Tchetgen Tchetgen EJ, Cornelis M et al : Methodological Challenges in Mendelian Randomization. *Epidemiology*. 2014 Mar :27, 2014.
- 36) Elliott P, Chambers JC, Zhang W et al : Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 302:37-48, 2009.
- 37) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al : C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 375:132-140, 2010.
- 38) Hingorani AD, Casas JP: The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 379:1214-1224, 2012.
- 39) Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA et al : Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 57:1419-1426, 2008.
- 40) Kivimaki M, Jokela M, Hamer M et al : Examining overweight and obesity as risk factors for common mental disorders using fat mass and obesity-associated (FTO) genotype-

- instrumented analysis: The Whitehall II Study, 1985-2004. *Am J Epidemiol* 173:421-429, 2011.
- 41) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ : Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 300:924-932, 2008.
 - 42) Pfister R, Barnes D, Luben R et al: No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomisation approach. *Diabetologia* 54:2561-2569, 2011.
 - 43) Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M et al : Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 347:f4262, 2013.
 - 44) Giacomini KM, Yee SW, Ratain MJ et al : Pharmacogenomics and patient care: one size does not fit all. *Sci Transl Med* 4:153ps18, 2012.
 - 45) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A et al : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20:1034-1041, 2011.
 - 46) McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S et al : HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 364:1134-1143, 2011.
 - 47) Link E, Parish S, Armitage J et al : SLC01B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.
 - 48) Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S et al : Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *PLoS Genet* 9:e1003394, 2013.
 - 49) Hung SI, Chung WH, Liou LB et al : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:4134-4139, 2005.
 - 50) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M et al : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 9:1617-1622, 2008.
 - 51) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y et al : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 13:60-69, 2013.
 - 52) de Bakker PI, McVean G, Sabeti PC et al : A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet* 38:1166-1172, 2006.
 - 53) Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D et al : Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 39:D913-D919, 2011.
 - 54) Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT et al : How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9:203-214, 2010.
 - 55) Plenge RM, Scolnick EM, Altshuler D : Validating therapeutic targets through human genetics. *Nat Rev Drug Discov* 12:581-594, 2013.
 - 56) Crittenden DB, Pillinger MH : New therapies for gout. *Annu Rev Med* 64:325-337, 2013.
 - 57) Ichida K, Amaya Y, Okamoto K et al : Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci* 13:15475-15495, 2012.