アルデヒド脱水素酵素ALDH2遺伝子のミスセンス変異rs671は痛風発症リスクを低下させる

崎山 真幸¹⁾ 松尾 洋孝¹⁾ 中山 昌喜¹⁾
 大山 博司²⁾ 清水 徹^{3,4)} 四ノ宮成祥¹⁾

背 景

これまでに我々は痛風のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により, 12番染色体上の *MYL2* 遺伝子および *CUX2* 遺伝子の間 (*MYL2-CUX2*) の領域に存在する一塩基多型 (SNP) である rs2188380 が痛風の発症と有意に関連することを報告した. しかしながら, この領域のうちのどの遺伝子が痛風の発症に関連するのか明らかでなかった.

目 的

MYL2-CUX2 領域の fine mapping により, 痛風関連遺伝子を同定することを目的とした.

方 法

MYL2-CUX2 領域に存在する 8,595 個の SNP から rs2188380 との連鎖不平衡にある 45 個の SNP を選び, さらに関連解析の対象とする 9 個の SNP を選択した. 選択した 9 個の SNP について, TaqMan 法を用いて 1,048 名の日本人男性痛風患者及び 1,334 名の日本人男性健常者を対象とした遺伝子解析を行った.

結 果

9 個の SNPs のうち 8 個の SNPs が痛風と有意な関連を示し, 特に *ALDH2* (aldehyde dehydrogenase 2) 遺伝子の Glu504Lys ミスセンス変異である rs671 が最も強い関連を示した ($P = 2.9 \times 10^{-21}$,

odds ratio = 0.44). さらに, rs671 のみ他の 8 個の SNPs による補正後も痛風との有意な関連がみられた.

考 察

ALDH2 はアルコール代謝経路において重要な役割を果たす酵素であり, rs671 が G/G (Glu/Glu) で酵素活性が高い人はアルコールに強い. また, rs671 が G/A (Glu/Lys) の場合は酵素活性が 1/16, A/A (Lys/Lys) の場合はほぼゼロとなりアルコールに弱くなる. 本研究では rs671 の Lys アレルを持つアルコールに弱いタイプの人は痛風発症のリスクが低くなることが分かった. これまでにも *ALDH2* の rs671 の Lys/Lys のタイプが痛風症例において少ないという論文 (Yamanaka H, Kamatani N, et al. *Adv Exp Med Biol*, 1994) が痛風の研究分野で唯一報告されているが, 本研究の結果と一致する. また, *ALDH2* の rs671 が日本人において重要な 5 つの痛風の遺伝子座の 1 つであることを見出すことが出来た.

結 論

MYL2-CUX2 領域において *ALDH2* 遺伝子が真の痛風関連遺伝子であると考えられ, rs671 の Lys アレルを含む多型は痛風の発症リスクを下げることを判明した. 本研究成果は, 痛風発症の遺伝的リスクの高い人の早期発見や, 遺伝子の個人差に応

1) 防衛医科大学校 分子生体制御学講座

Masayuki Sakiyama, Hirotaka Matsuo, Akiyoshi Nakayama
Nariyoshi Shinomiya

2) 両国東口クリニック

Hiroshi Ooyama

3) みどりヶ丘病院

Toru Shimizu

4) 京都工場保険会診療所

Toru Shimizu

じた予防や治療を行う個別化医療への応用が期待される。

非学会員共同演者：

中岡博史(国立遺伝学研究所)，山本健(久留米大)，中村好宏(防衛医大)，川合紗世，岡田理恵子(名古屋大)