

1、腎性低尿酸血症の新規病因遺伝子の解明

尿酸再吸収トランスポーター

URAT1 Enomoto et al. *Nature*. 2002.

GLUT9 Matsuo et al. *Am J Hum Genet*. 2008.

→ 高尿酸血症、痛風治療薬の分子ターゲット

2、痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子の解明

痛風遺伝子ABCG2 (尿酸排泄トランスポーター)

Matsuo et al. *Science Transl. Med.* 2009, Nov.

背景1

腎性低尿酸血症 (MIM 220150)

腎における尿酸再吸収の低下

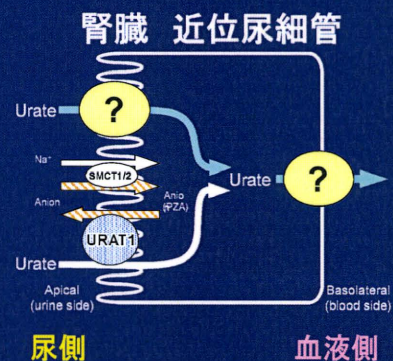
→ 血清尿酸値低下

合併症 (運動後急性腎不全, 尿管結石)

(Kikuchi, et al. *Clin Nephrol*. 2000)

URAT1 ; 低尿酸血症の原因遺伝子
(*SLC22A12*) 血清尿酸値を調節する
(Enomoto, et al. *Nature* 2002)

GLUT9 ; genome wide association study
(*SLC2A9*) において血清尿酸値と強い相関
(Döring, et al. *Nat. Genet.* 2008;
Vitart, et al. *Nat. Genet.* 2008)



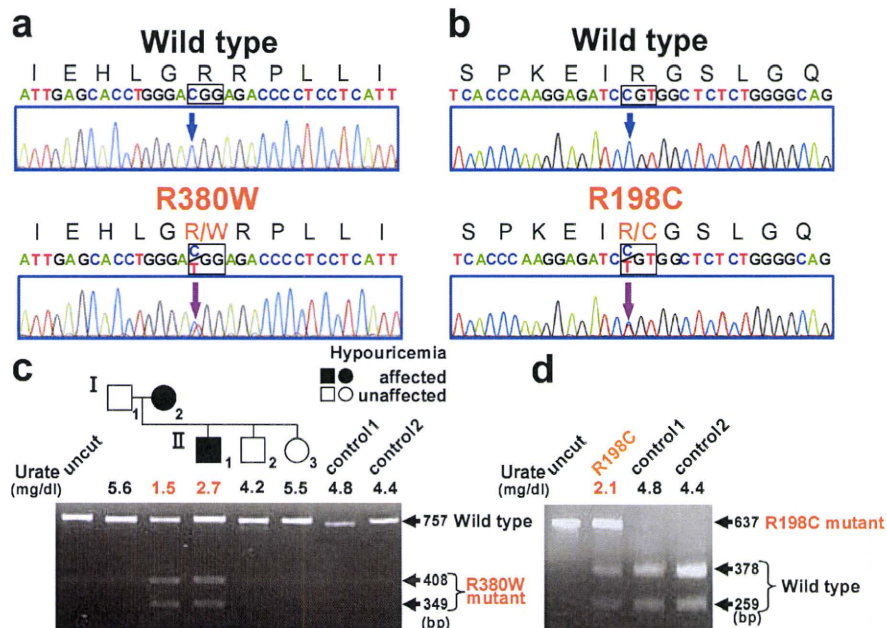
方法;海上自衛隊の大規模健康診断を活用した低尿酸血症の臨床遺伝学的解析を実施。

大規模健康診断における低尿酸血症の頻度

Urate (mg/dl)	Frequency	Cumulative Frequency	Relative Frequency (%)	Cumulative Relative Frequency (%)
0.0-0.5	3	3	0.01	0.01
0.6-1.0	27	30	0.13	0.14
1.1-1.5	2	32	0.01	0.15
1.6-2.0	7	39	0.03	0.18
2.1-2.5	29	68	0.14	0.32
2.6-3.0	132	200	0.62	0.94
3.1-	21060	21260	99.06	100.00

海上自衛隊員21260名中、尿酸値3.0 mg/dl以下の対象者は200名(0.94%)であった。
(Matsuo H, et al. Am. J. Hum. Genet.2008, Dec)

低尿酸血症におけるGLUT9変異の同定



(Matsuo H, et al. Am. J. Hum. Genet.2008, Dec)

尿酸代謝におけるヒトとマウス(げっ歯類)での違い

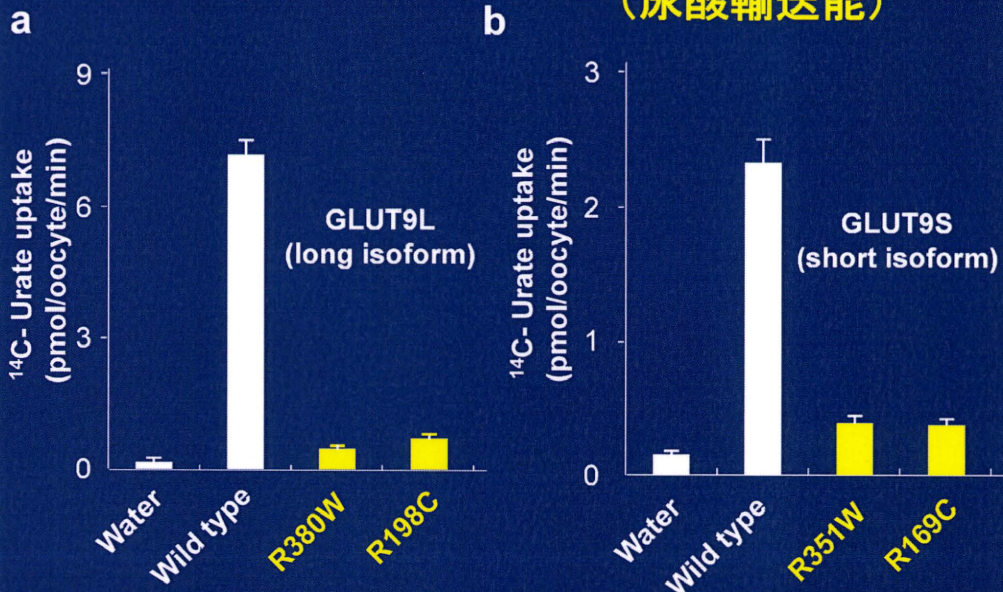
	Uricase (尿酸分解酵素)	尿酸値
ヒト	-	高値
マウス	+	低値



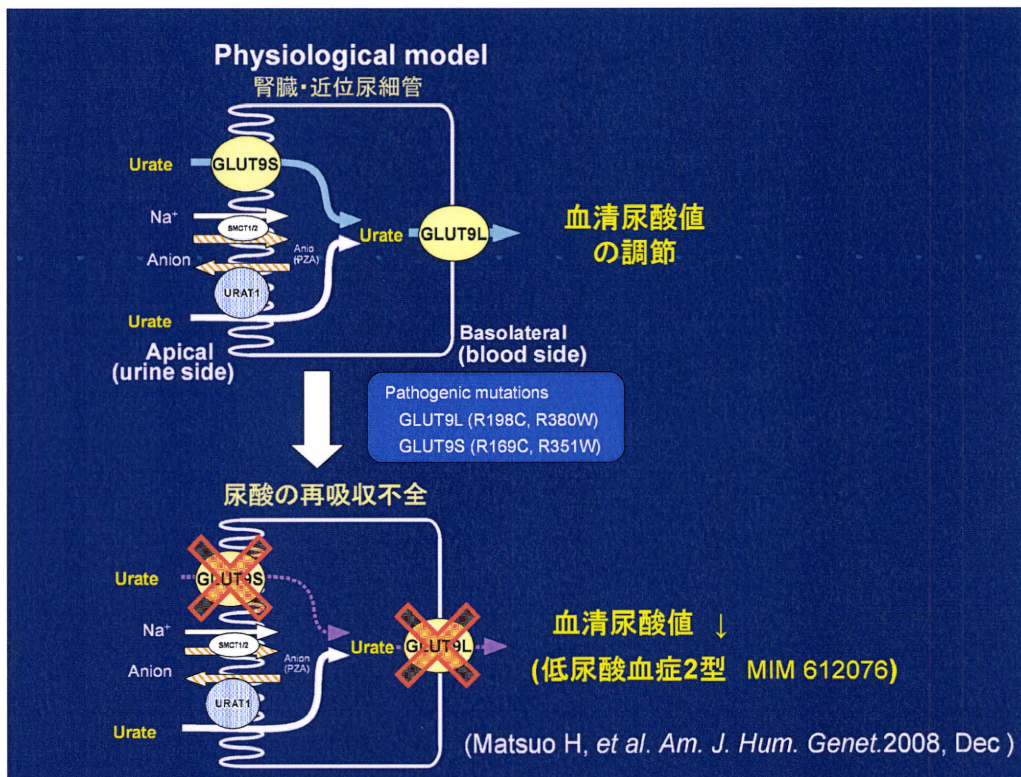
尿酸輸送体の生理学的機能の解明のためには、マウスではなく、ヒトにおける輸送体遺伝子の変異による影響を解析する必要がある。

低尿酸血症症例における *GLUT9* 変異を同定し、
変異に伴う尿酸輸送能の変化を解析した。

ツメガエル卵母細胞を用いた分子機能解析 (尿酸輸送能)



(Matsuo H, et al. *Am. J. Hum. Genet.* 2008, Dec)



まとめ1

GLUT9

尿酸再吸収トランスポーター
(腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子)

痛風、高尿酸血症の重要な分子標的

1、腎性低尿酸血症の新規病因遺伝子の解明

尿酸再吸収トランスポーター

URAT1 Enomoto et al. *Nature*, 2002.

GLUT9 Matsuo et al. *Am J Hum Genet*, 2008.

→ 高尿酸血症、痛風治療薬の分子ターゲット

2、痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子の解明

痛風遺伝子ABCG2 (尿酸排泄トランスポーター)

Matsuo et al. *Science Transl. Med.* 2009, Nov.

痛風の原因は？

食べ過ぎ、飲みすぎ

…生活習慣のみ？

遺伝的要因もあるのでは？



まれな先天性疾患以外は
わかっていなかった…

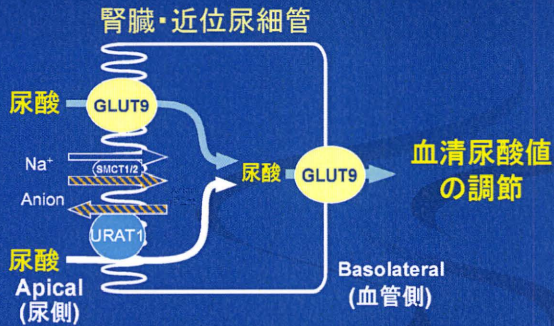
背景2

■ 腎臓の尿酸輸送体

→URAT1、GLUT9の2種類

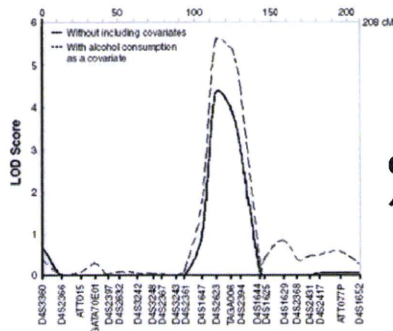
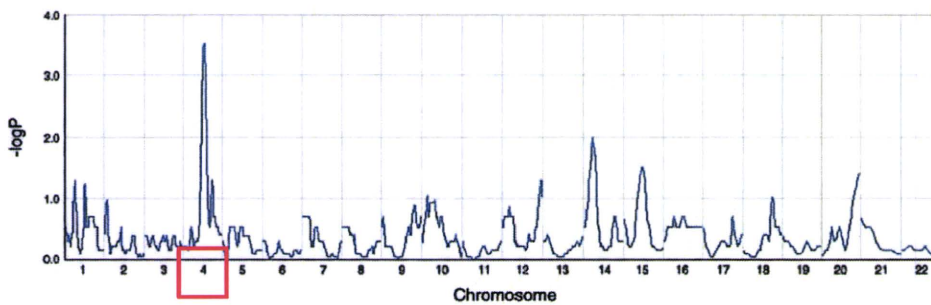
(Enomoto A, et al. *Nature*, 2002. & Matsuo H, et al. *Am J Hum Genet*, 2008)

生理学的な
尿酸の再吸収機構



⇒尿酸輸送体候補の1つ:ABCG2

(Cheng LS, et al. *Am J Hum Genet*, 2004
Dehghan A, et al. *Lancet*, 2008)



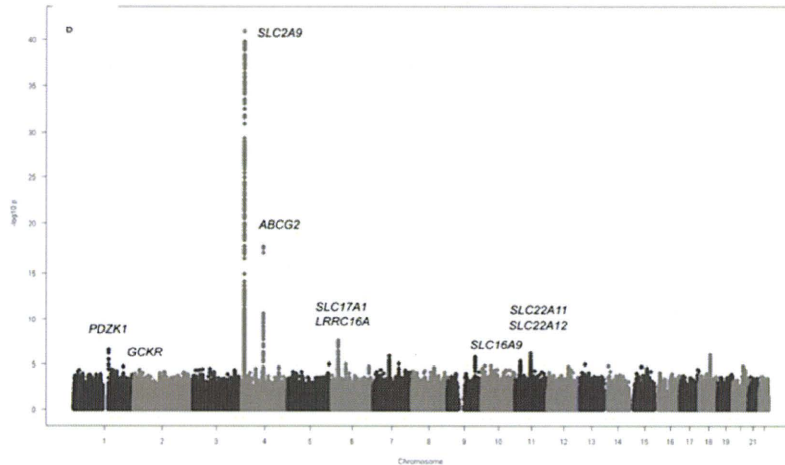
ゲノムワイド連鎖解析
痛風 (Ch4q) ABCG2

c.f.
ゲノムワイド関連(GWAS)

Cheng et al.,
Am J Hum Genet (2004)

ゲノムワイド関連解析(GWAS)

尿酸値の変動に関連する遺伝子: *SLC2A9*(*GLUT9*), *ABCG2*



Kolz M, et al. *PLoS Genet.* 2009.
Dehghan A, et al. *Lancet*, 2008.

方法

痛風の主要病因遺伝子の同定のために
「分子機能を指標とした大規模遺伝子解析」を実施

機能解析

ABCG2による尿酸輸送活性の解析(ベシクル解析)

ABCG2変異体(計6変異体)の尿酸輸送能解析

遺伝子解析

変異解析; 高尿酸血症患者90名

QTL(量的形質座位)解析; 日本人739名

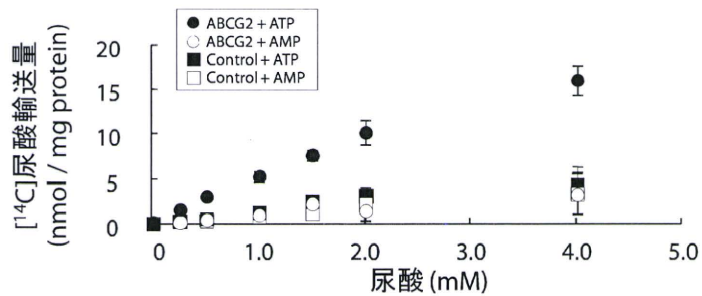
機能消失SNPの追加タイピング; 高尿酸血症患者228名

ハプロタイプ頻度解析

遺伝子型の組み合わせ解析と関連解析

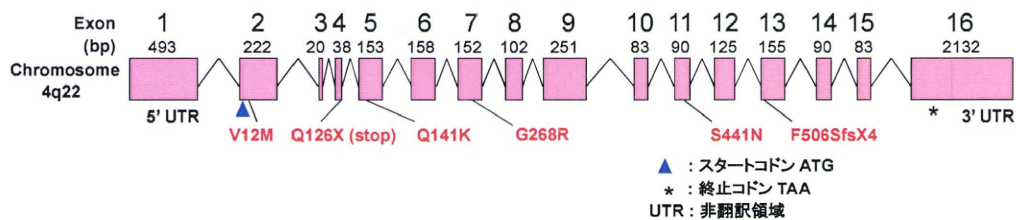
ABCG2は高容量性尿酸排泄トランスポーターである

ABCG2による尿酸の高容量性輸送



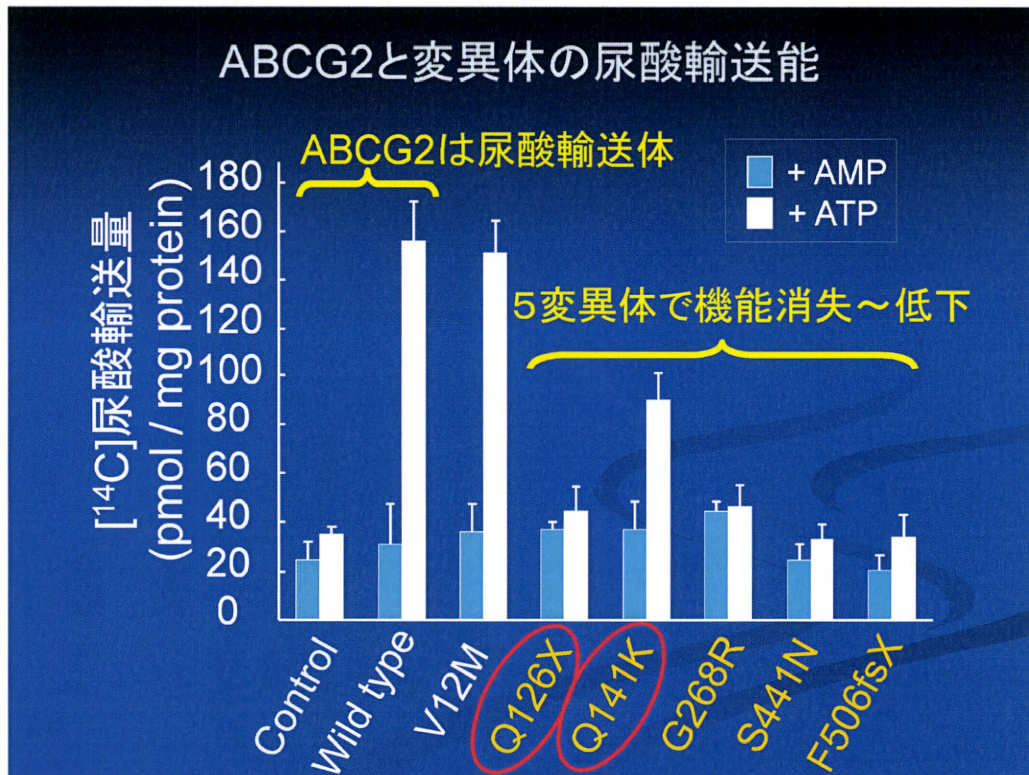
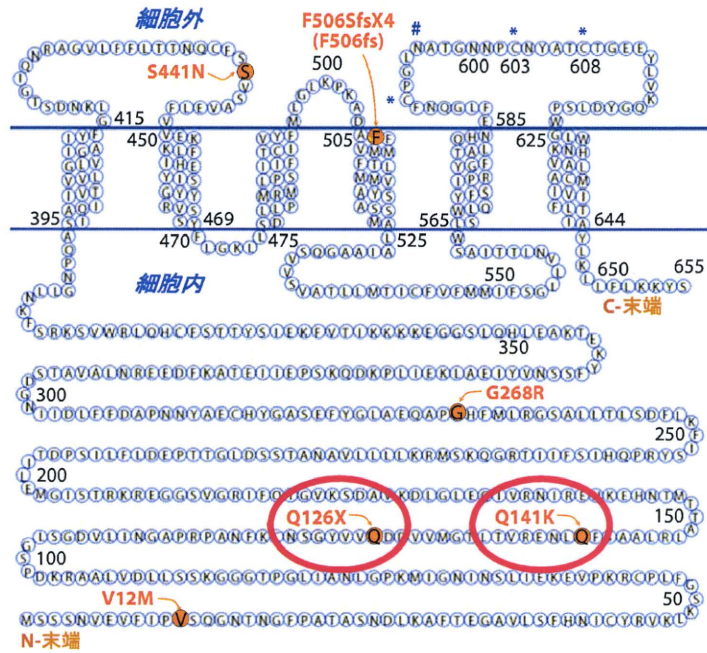
Matsuo *et al. Science Transl Med*, 2009.

ヒトABCG2 遺伝子のゲノム構造と変異部位

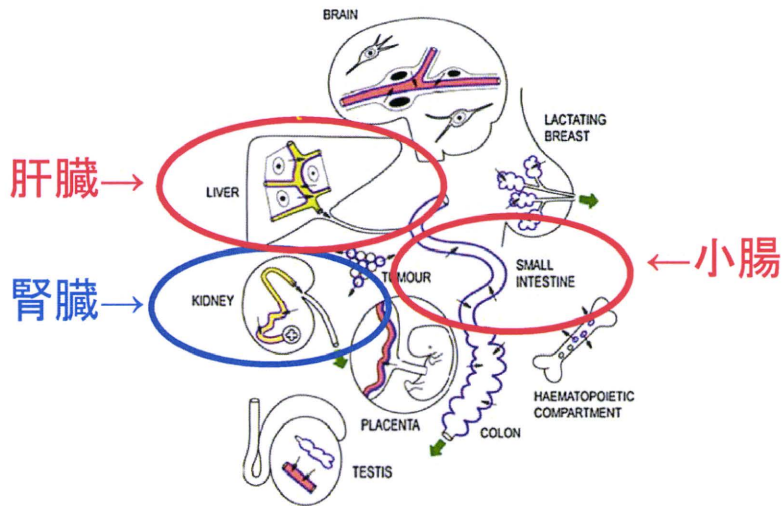


90名の高尿酸血症の症例について、
ABCG2遺伝子の全コーディング領域をシーケンスした。

尿酸トランスポーター-ABCG2の構造と変異

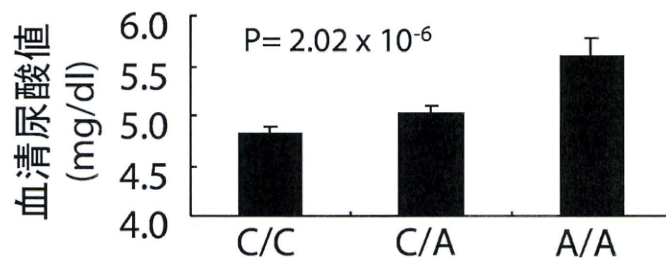


尿酸トランスポーター-ABCG2の体内分布



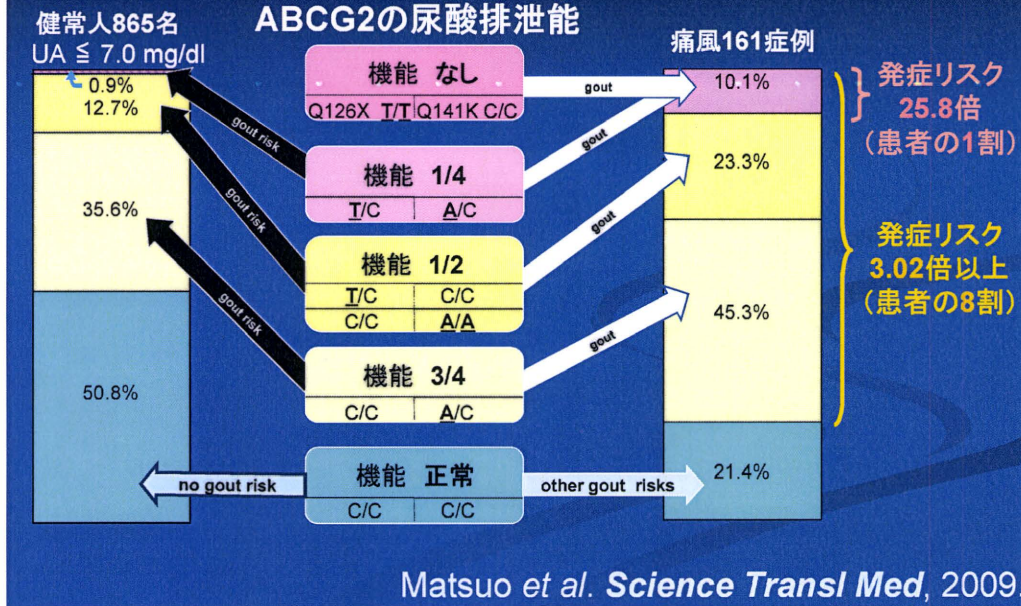
Vlaming et al., Adv Drug Deliv Rev (2009)

739人の日本人におけるABCG2遺伝子のSNP(Q141K)と尿酸値のQTL(量的形質座位)解析



→ ABCG2の機能低下型SNPがあると尿酸値が上昇する！

ABCG2の排泄能異常と痛風の関係



まとめ2

ABCG2

高容量性の尿酸排泄トランスポーター

痛風、高尿酸血症の主要な病因遺伝子

Common Defects of ABCG2, a High-Capacity Urate Exporter, Cause Gout: A Function-Based Genetic Analysis in a Japanese Population

Hirota Matsuo,^{1*} Tappei Takada,² Kimiyoshi Ichida,^{3,4} Takahiro Nakamura,^{5,6} Akiyoshi Nakayama,^{1,7} Yuki Ikebuchi,² Kousei Ito,² Yasuyoshi Kusanagi,¹ Toshinori Chiba,¹ Shin Tadokoro,¹ Yuzo Takada,⁸ Yuji Oikawa,⁹ Hiroki Inoue,¹ Koji Suzuki,¹⁰ Rieko Okada,¹¹ Junichiro Nishiyama,¹² Hideharu Domoto,¹³ Satoru Watanabe,¹⁴ Masanori Fujita,¹⁴ Yuji Morimoto,¹ Mariko Naito,¹¹ Kazuko Nishio,¹¹ Asahi Hishida,¹¹ Kenji Wakai,¹¹ Yatami Asai,¹⁵ Kazuki Niwa,⁹ Keiko Kamakura,¹⁶ Shigeaki Nonoyama,¹⁷ Yutaka Sakurai,¹⁸ Tatsuo Hosoya,⁴ Yoshikatsu Kanai,¹⁹ Hiroshi Suzuki,² Nobuyuki Hamajima,¹¹ Nariyoshi Shinomiya¹

(Published 4 November 2009; Volume 1 Issue 5 Sra11)

Gout based on hyperuricemia is a common disease with a genetic predisposition, which causes acute arthritis. The ABCG2/BCRP gene, located in a gout-susceptibility locus on chromosome 4q, has been identified by recent genome-wide association studies of serum uric acid concentrations and gout. Urate transport assays demonstrated that ABCG2 is a high-capacity urate secretion transporter. Sequencing of the ABCG2 gene in 90 hyperuricemia patients revealed several nonfunctional ABCG2 mutations, including Q126X. Quantitative trait locus analysis of 739 individuals showed that a common dysfunctional variant of ABCG2, Q141K, increases serum uric acid. Q126X is assigned to the different disease haplotype from Q141K and increases gout risk, conferring an odds ratio of 5.97. Furthermore, 10% of gout patients (16 out of 159 cases) had genotype combinations resulting in more than 75% reduction of ABCG2 function (odds ratio, 25.8). Our findings indicate that nonfunctional variants of ABCG2 essentially block gut and renal urate excretion and cause gout.

Matsuo et al. *Science Transl Med*, 2009 Nov.

朝日新聞 2009/11/05 朝刊

痛風の原因 遺伝子変異

激しい関節痛を伴う生活習慣病、痛風の主要な原因となる遺伝子の変異を、防衛医科大東京大東京薬科大など11機関のチームが突き止めた。患者の8割がこの変異を持ち、なにより比べて26倍痛風になりやすい変異もあった。個人差に応じた予防や治療法の開発につながるという。佐藤久恵

防衛医大など研究

個人差、予防に活用へ

痛風患者を含む尿酸値の高い人と正常値の人計1千人以上の男性を対象に、変異の探査を調査。五つの変異のうち重要な変異は2カ所所で、患者の8割がどちらかの変異を持っていた。変異の組み合わせによっては、尿酸の排出機能が4分の1以下に減る患者が1割あり、全く変異を持たない人よりも26倍痛風になりやすいことが分かった。松尾洋孝・防衛医科大助教は「遺伝子変異があれば必ず痛風になるわけではないが、二つの変異があるかどうかで、なりやすさが分る。リスクの高い人は食事療法をするなど、早期の予防や治療に役立ててほしい」と話している。

痛風リスク 26倍の遺伝子

防衛医大 助教ら発見

激しい関節痛を伴う生活習慣病、痛風の主要な原因となる遺伝子の変異を、防衛医科大東京大東京薬科大など11機関のチームが突き止めた。患者の8割がこの変異を持ち、なにより比べて26倍痛風になりやすい変異もあった。個人差に応じた予防や治療法の開発につながるという。佐藤久恵

日経新聞 → 2009/11/05 夕刊

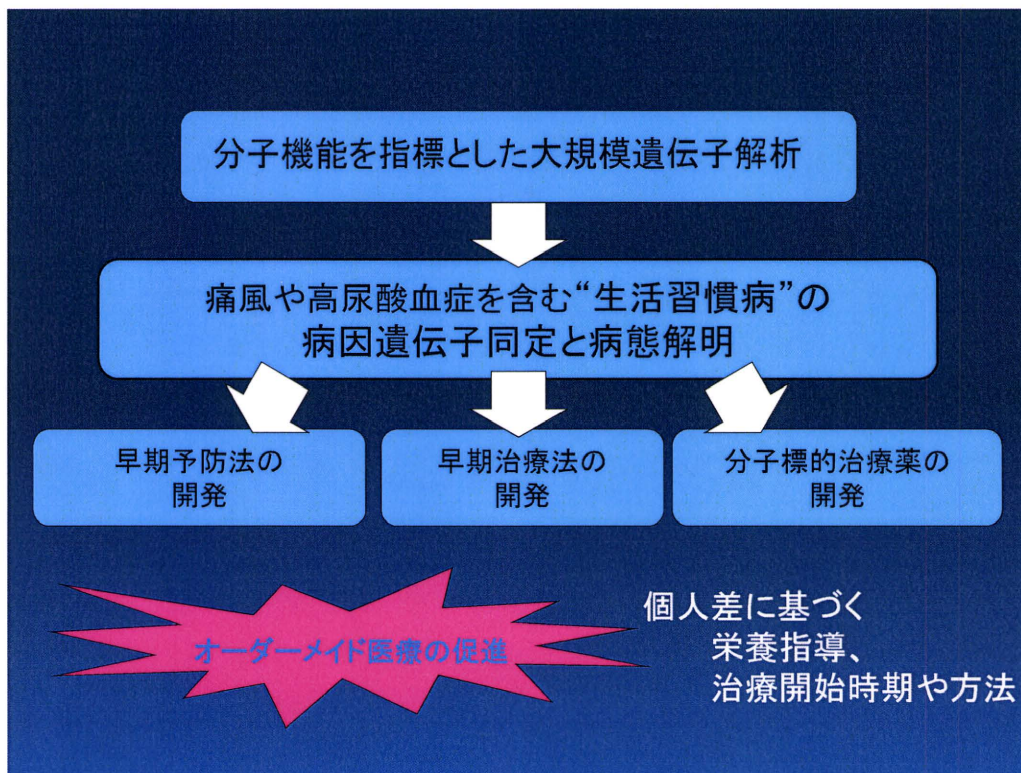
結論

- ・ 海上自衛隊の大規模健康診断の活用
 - 腎性低尿酸血症2型の原因遺伝子 *GLUT9* を同定
 - 尿酸再吸収輸送体（血清尿酸値を調節）
 - 痛風・高尿酸血症の新規治療ターゲット

(Matsuo H, et al. Am. J. Hum. Genet. 2008, Dec)

- ・ 「分子機能を指標とした大規模遺伝子解析」
 - 痛風の主要病因遺伝子 *ABCG2* を同定
 - 尿酸排泄輸送体（尿酸を体外へ排泄）
 - 痛風・高尿酸血症の予防や治療に活用可能

(Matsuo H, et al. Science Transl. Med. 2009, Nov)



尿酸排出トランスポーターABCG2/BCRP は痛風の主要病因遺伝子である

東京大学医学部附属病院 薬剤部
高田 龍平

共同研究者(敬称略)

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
松尾洋孝
- 東京薬科大学 病態生理学講座
市田公美
- 防衛医科大学校 数学研究室
中村好宏
- 藤田保健衛生大 医療科学部公衆衛生学
鈴木康司
- 東邦大学理学部生物学科
及川雄二、丹羽和紀
- 名古屋大学・医 予防医学
岡田理恵子、内藤真理子、西尾和子
菱田朝陽、若井建志、浜島信之
- 聖隷福祉事業団 浅井八多美
- 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科学
細谷龍男
- 自衛隊中央病院 菊池勇一
- 自衛隊横須賀病院 西山純一郎
- 自衛隊呉病院 堂本英治
- 大阪大学・医 生体システム薬理学
金井好克、永森収志
- 練馬総合病院 中田英之
- 防衛医学研究センター 異常環境衛生
渡辺智、藤田真敬
- 防衛医科大学校・法医学講座 高田雄三
- 内科学講座 鎌倉恵子、海田賢一
尾田高志
- 小児科学講座 野々山恵章
- 衛生学・公衆衛生学講座 櫻井裕
- 医学科学生 草薙恭圭、田所慎
千葉俊周、河村優輔
- 分子生体制御学講座 中山昌喜
井上寛規、守本祐司、四ノ宮成祥

報道の解禁時間は日本時間 11 月 5 日 (木) 午前 4 時 (米国東部時間 11 月 4 日 (水) 午後 2 時) となります。(新聞掲載は 5 日朝刊以降解禁となりますのでくれぐれもご注意ください。)



[PRESS RELEASE]

2009 年 10 月 30 日

東京大学医学部附属病院

痛風遺伝子の発見

～痛風の主要病因遺伝子の同定は世界初：尿酸排泄トランスポーターABCG2～

痛風遺伝子の発見

～痛風の主要病因遺伝子の同定は世界初：尿酸排泄トランスポーターABCG2～

痛風は、高尿酸血症に引き続いておこる生活習慣病で、激しい関節痛を生じるのみならず、高血圧や腎臓病などのリスクとなります。しかし、稀な先天異常による痛風を除き、大部分の痛風については原因が不明でした。この度、防衛医科大学校の松尾洋孝助教、東京大学医学部附属病院の高田龍平助教、東京薬科大学の市田公美教授らの研究グループは、「分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」を行い、尿酸トランスポーター遺伝子 ABCG2 が、痛風の主要な病因遺伝子であることを発見しました(米国科学誌「Science Translational Medicine」米国東部時間 4 日午後 2 時発表)。ABCG2 遺伝子の変異による機能低下は痛風患者の 8 割に見いだされ、さらに、痛風発症のリスクが 26 倍も高まる変異パターンを痛風患者の 1 割が持っていることがわかりました。本研究は、ありふれた生活習慣病の 1 つである痛風の主要な病因遺伝子の世界初の実験的発見であり、病態のさらなる解明や新たな予防法・治療薬の開発につながることを期待されます。

痛風の遺伝子 突き止めた

痛風の主要な原因遺伝子を、防衛医大や東大など11大学・機関の共同研究チームが世界で初めて突き止めた。この遺伝子の変異によって最大で26倍発症しやすくなるという。5日付の米科学誌「サイエンス・トランスレーショナル・メディシン」電子版に発表する。

松尾洋孝・防衛医大助教と高田龍平・東大病院助教らは、腎臓や小腸で体外へ毒物を排出するポンプとして働く「ABC G 2」というたんぱく質に着目。

防衛医大・東大などチーム

患者と健康な人計1093人について、ABC G 2を作る遺伝子の配列を比較した。

その結果、ポンプをつくれない遺伝子変異や、ポンプの数が半分にしかない遺伝子変異が、患者の8割で見つかった。変異遺伝子を両親から受け継いだ場合は最大26倍、どちらか一方だけを受け継いだ場合は3～4倍、痛風を発症しやすくなることもわかった。松尾助教は「効果的な予防や治療に役立つだろう」と話している。

YAHOO! JAPAN

トピックス





経済

エンタメ

スポーツ

その他

17時8分更新

- ・公約と選挙中発言は違う外相  **News!**
- ・連続不審死 女がPCデータ消去 
- ・日航に月内にも「つなぎ融資」
- ・知事選2敗 オバマ人気に陰り  **News!**
- ・世界初 痛風の原因遺伝子特定
- ・速報 松井がWSタイ記録6打点  **News!**
- ・坂本冬美の弟、賭博で逮捕
- ・GReeeeNが解散報道に怒り

今日の話題(13件) 一覧

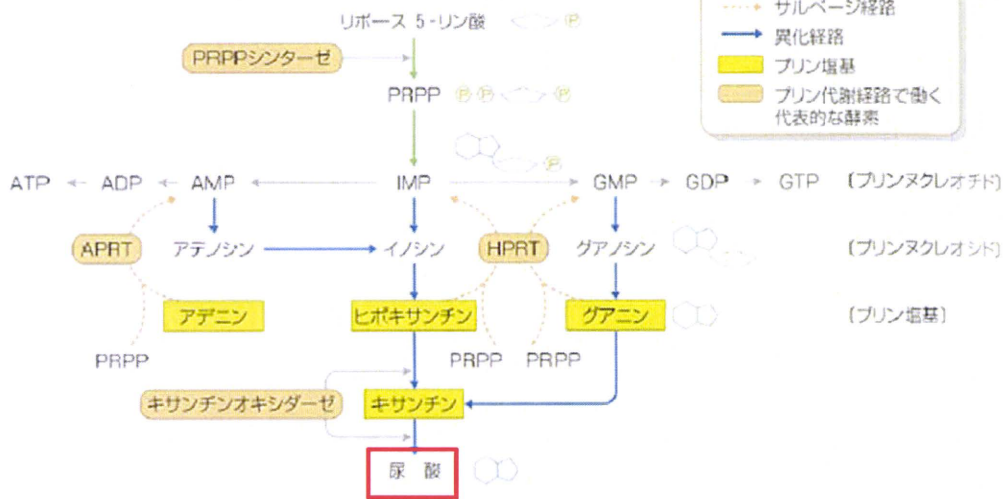


一步前へ

11月5日5時18分配信
毎日更新

2009年 11月 5日 00:20:36 PM

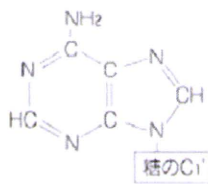
プリン代謝経路



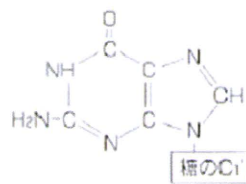
An Illustrated Reference Guide

プリン塩基

アデニン (A)

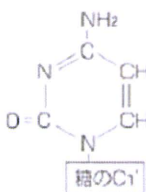


グアニン (G)

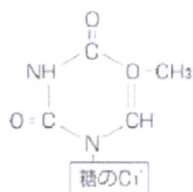


ピリミジン塩基

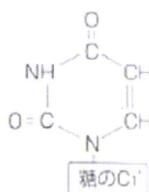
シトシン (C)



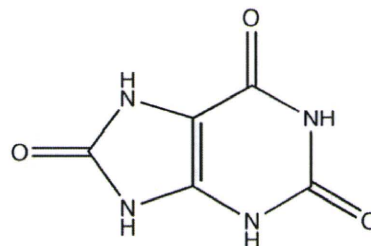
チミン (T)



ウラシル (U)

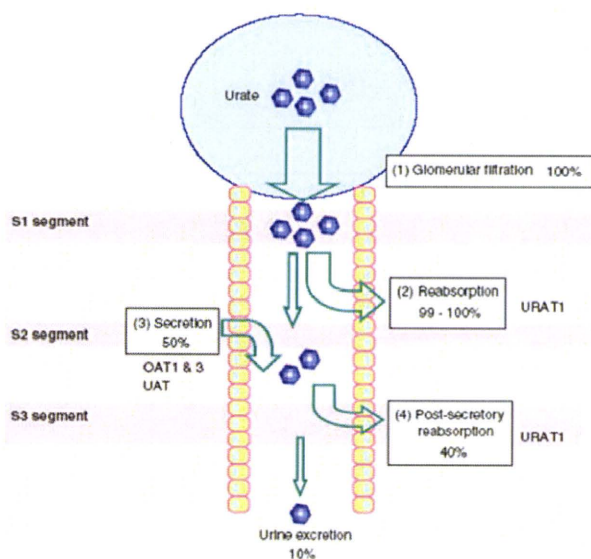


尿酸



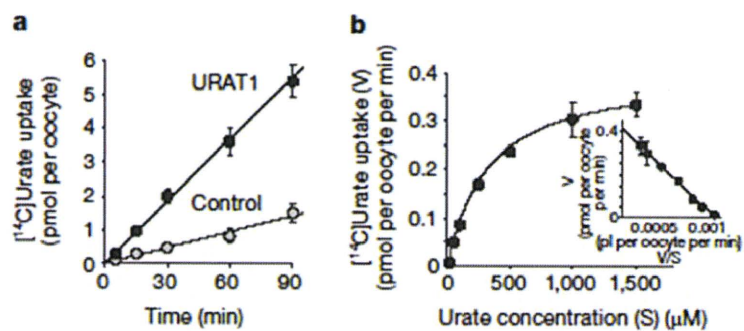
An Illustrated Reference Guide

腎臓における尿酸動態の4-コンポーネントモデル



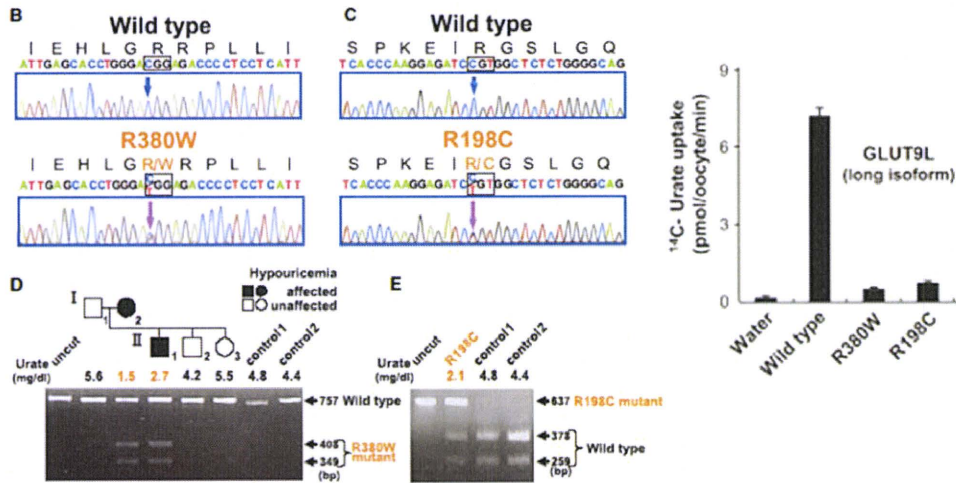
Enomoto et al., Clin Exp Nephrol (2005)

アフリカツメガエル卵母細胞を用いたヒトURAT1機能解析

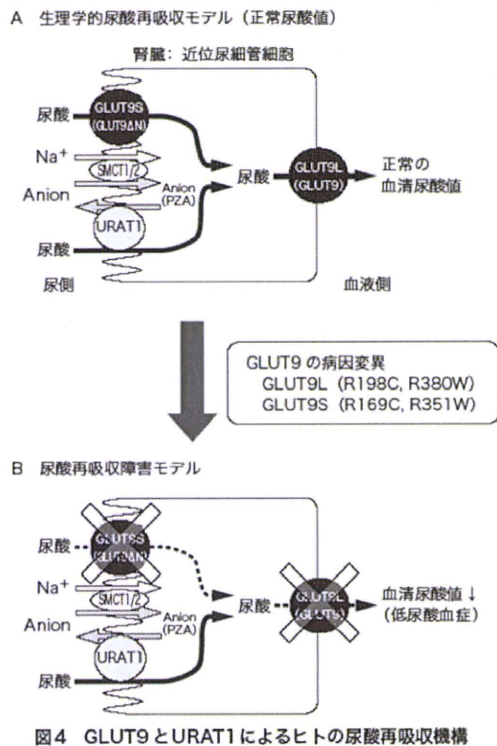


Enomoto et al., Nature (2002)

GLUT9は低尿酸血症の原因遺伝子である



Matsuo et al., Am J Hum Genet (2008)



Annual Review 腎臓 2010