リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2020 年 3 月 30 日
Ｎｏ．００１３７

PRESS RELEASE

関西医科大学
KANSAI MEDICAL UNIVERSITY

尿酸値を左右する新たな遺伝的要因を発見

これまで世界中で発見されてきた、変異の影響の合計を上回る影響力

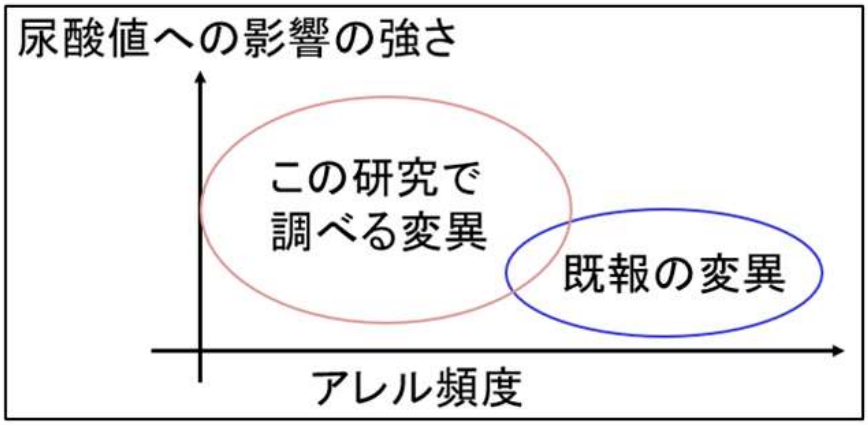
【本件のポイント】

- ■ 尿酸値に影響する URAT1 遺伝子の変異を新たに複数発見
- ■ 同変異を持つ人は、明らかに尿酸値が低いことも判明
- ■ 痛風などの尿酸値異常が原因となる病気の予防/早期発見に可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）附属生命医学研究所（所長・木梨達雄）ゲノム解析部門三澤計治講師は、東北大学と獨協医科大学、千葉大学、及び京都大学の研究グループとの共同研究で、尿酸※1 値を左右する新たな遺伝的要因を発見しました（詳細は別添資料をご参照ください）。

本研究では、東北大学東北メディカル・メガバンク機構による地域住民コホート研究※2 の全ゲノム解析※3 から、尿酸輸送体 URAT1 の遺伝子上に複数の新たな変異を発見。これらの URAT1 変異が男女いずれの性別でも、遺伝的な尿酸値の規定要因のうち 10%以上を説明できることを明らかにしました。これは、従来発見されていた変異の影響 7.9%を大きく上回るものです。結果として、全ゲノム解析によって初めて見つかった稀な変異群が、血清尿酸値の「失われた遺伝率※4」のかなりの部分の根底にあることが分かりました。これによって将来的には、尿酸値異常によって引き起こされる高尿酸血症や痛風などの病気にかかりやすい人を特定できるようになることが期待されています。

なお、本研究成果は、米国遺伝学会誌「Genetics（電子版、インパクトファクター3.564）」に 2020 年 2 月 2 日付で掲載され、同誌面版には 2020 年 4 月 1 日付で掲載される予定です。



【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■書誌情報	
掲　載　誌	Genetics　DOI: 10.1534/genetics.119.303006
論文タイトル	Contribution of rare variants of the SLC22A12 gene to the missing heritability of serum urate levels
筆　　者	Kazuharu Misawa[1,2,3], Takanori Hasegawa[4], Eikan Mishima[5], Promsuk Jutabha[6,7], Motoshi Ouchi[7], Kaname Kojima[1], Yosuke Kawai[8], Masafumi Matsuo[9,10], Naohiko Anzai[7,11], and Masao Nagasaki[1,12, 13] [1] Department of Molecular Genome Analysis, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, 2-5-1 Shin-machi, Hirakata, Osaka, 573-1010, Japan. [2] Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Miyagi, 980-8573, Japan. [3] RIKEN Center for Advanced Intelligence Project, 5th floor,1-4-1 Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japan. [4] Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan. [5] Division of Nephrology, Endocrinology and Vascular Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan [6] Chakri Naruebodindra Medical Institute, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Bang Phli, Samut Prakan 10540, Thailand [7] Department of Pharmacology and Toxicology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi 321-0293, Japan [8] National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan [9] KNC Department of Nucleic Acid Drug Discovery, Faculty of Rehabilitation, Kobe Gakuin University, Nishi, Kobe 651-2180, Japan [10] Research Center for Locomotion Biology, Kobe Gakuin University, Nishi, Kobe, 651-2180, Japan [11] Department of Pharmacology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba 260-8670, Japan [12] Center for Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Shogoinkawaramachi 53, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. [13] Human Biosciences Unit for the Top Global Course, Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research (CPIER) , Kyoto University, Shogoinkawaramachi 53, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan.

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別　添　資　料

＜本研究の背景＞

血中の尿酸値の異常は痛風などの病気の原因となることがあり、血清尿酸値が 7.0mg/dL を超えると痛風の発症リスクが高まると言われています。また、過去の双子研究※5 からは、血清尿酸値の遺伝率は 30～70％と推定されていました。一方これまで、16,760 人が参加したゲノムワイド関連解析※6 から、多数の尿酸値関連変異がこれまでに見つかっています。しかしながら、それらの効果を全て足し合わせても尿酸値の遺伝的要因の 7.9%にしかならないという報告が、2018 年にありました。

一般的に「遺伝率」のうち、このような今までに見つかった変異では説明できていない部分を「失われた遺伝率」と言います。「失われた遺伝率」があるということは、尿酸値を左右する遺伝的要因は未同定な部分が多いことを示唆しています。そこで今回三澤講師らの研究チームは、ゲノムコホート研究サンプルを用いた全ゲノム解析を利用して、稀な変異（レアバリアント）※7 の尿酸値への影響を調査することにしました。

＜本研究の概要＞

研究に際して、東北大学および岩手医科大学で行われている「東北メディカル・メガバンク計画」の地域住民コホートを利用。健康診断と血液検査、そしてアンケートとゲノム配列を利用しました。さらに、宮城県在住のコホート参加者 2,049 人について、以下の人を除外しました。

・データ提供の同意を撤回した方
・糖尿病診断を受けた方
・尿酸値を下げる薬を飲んでいる方
・データに欠損がある方
・卵巣手術を受けた方

その結果、1,278 人のコホート参加者のゲノム情報、および検査値情報を使用することになり、その内訳は男性が 631 人、女性が 647 人でした。尿酸値の平均値は男性が 6.07±1.31 mg/dL、女性は 4.57±0.96 mg/dL でした。

東北メディカル・メガバンク計画の地域住民コホートを対象とした全ゲノム配列決定※3-2 を使用して解析した結果、腎臓における尿酸の再吸収を担う輸送体タンパク質である URAT1 をコードする SLC22A12 遺伝子上に、複数の稀な変異が多数特定されました。また、これらの変異のほとんどは日本人にしか見つかりませんでした。さらに、この中から URAT1 のアミノ酸配列を変化させる変異について、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた機能解析を行い、スプライシング※8 への影響を及ぼす可能性がある変異については培養細胞を用いて、スプライシングへの影響を検討しました。その結果、今回特定した URAT1 変異の多くが輸送体機能の低下をもたらすことが明らかにされました。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

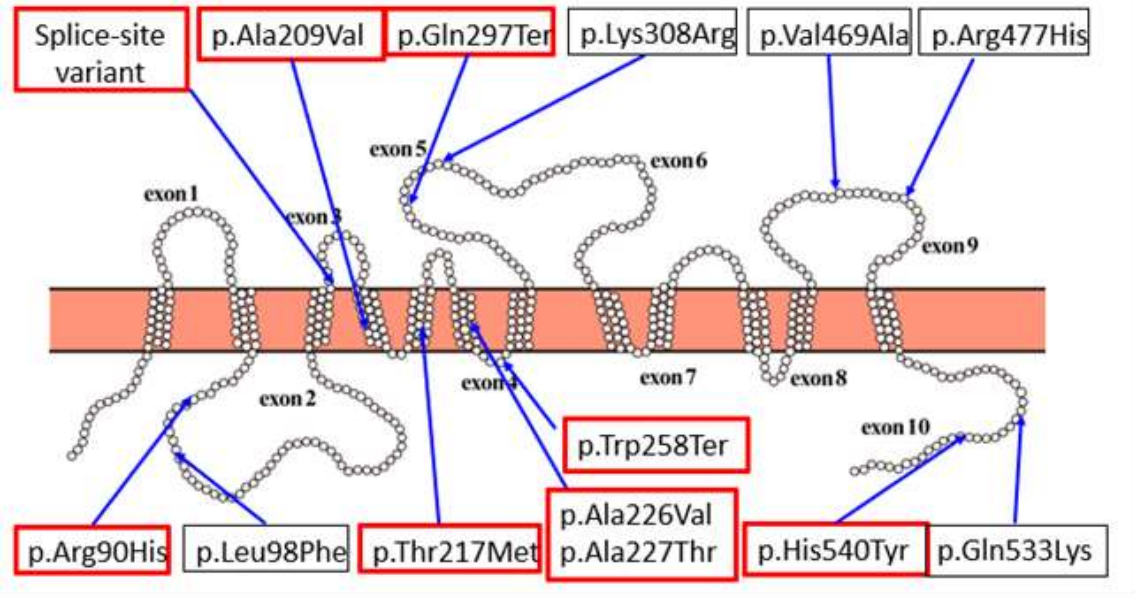


図 1　今回特定した URAT1 変異箇所

図 2 のグラフで、灰色部分は URAT1 変異を持たない人たちの補正後の尿酸値、黒部分は URAT1 機能に影響を与える変異を持つ人の補正後の尿酸値です。URAT1 は尿酸の再吸収にかかわるタンパク質であるため、URAT1 の変異による機能低下は尿酸値を下げると予想されます。そのことを確かめるために、東北メディカル・メガバンク計画の地域住民コホート参加者について、URAT1 による尿酸の再吸収に影響する変異を有する参加者をグループ化し、血清尿酸値を分析しました。その結果、尿酸に影響を与える複数の因子（肥満、腎機能、性別等）を考慮しても、URAT1 変異を持つ人たちの尿酸値は有意に低値であることが示されました。

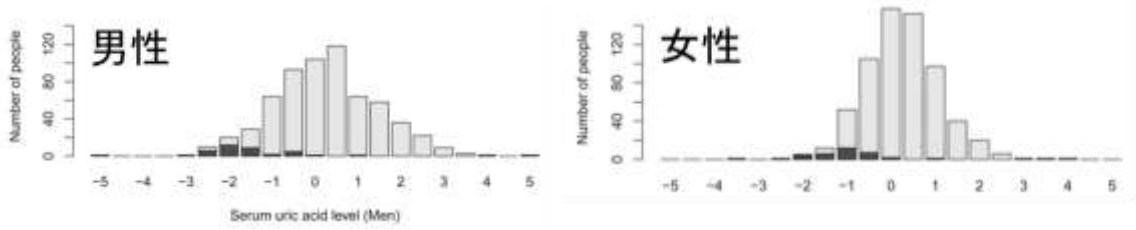


図 2 尿酸値グラフ

＜本研究の意義＞

以上の研究から、コホート研究からみつかった URAT1 の稀な変異は各個人の尿酸値に大きな影響を与えることが示されました。また、稀な変異で説明できる遺伝分散は、従来のゲノムワイド関連分析で

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

説明できるものよりも多いこともわかりました。

これまでは、痛風のような一般に広くみられる疾患について「ありふれた疾患、ありふれた変異」という考えで、広くみられる変異が原因だと考えられてきました。しかし今回の研究では、ありふれた変異に加えて「ありふれた疾患、稀な変異」も検討することで、新たな変異が見つかることを示しました。

＜今後の展開＞

今回の研究では日本人でしか見つからない稀な変異を対象としましたが、先行研究からは海外でも別の稀な変異が見つかっていることがわかっています。世界中の様々な地域でそれぞれゲノム配列決定を行うことで、新たな変異が発見されることが期待されます。

また、尿酸値を下げる遺伝子変異が特定できたことから、将来的には痛風にかかりにくい人・かかりやすい人を事前に判断できるようになるかも知れません。

＜研究チーム＞

学校法人関西医科大学 附属生命医学研究所 ゲノム解析部門
講　　師：三澤 計治

国立大学法人千葉大学大学院 医学研究院薬理学
教　　授：安西 尚彦
（学校法人獨協学園 獨協医科大学 医学部薬理学講座特任教授）

国立大学法人京都大学 学際融合教育研究推進センター
スーパーグローバルコース医学生命系ユニット
教　　授：長﨑 正朗

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

1.尿酸

運動したり臓器を動かすエネルギー物質「プリン体」が、肝臓で分解されたときにできる老廃物です。また、細胞分解の過程で核酸からできることもあります。通常は尿や便として体外に排出されますが、それが上手く行かなかったりプリン体を摂取しすぎると血中の尿酸濃度が高まり、高尿酸血症や痛風発作の原因となります。

2.コホート研究

現時点（または過去のある時点）で研究対象とする病気にかかっていない人を大量に集め、長期間の観察と追跡を続けることで、ある要因の有無が病気の発生または予防に関係しているかを調査する手法のこと。疫学研究の手法のうち、治療などの介入を行わず対象者の生活習慣などを調査・観察する「観察研究」の方法の一つです。

3.全ゲノム解析

ある生物の全ゲノム構造を解析し、遺伝的情報を総合的に解き明かす作業のこと。全ゲノム配列決定（後述）後に、遺伝子産物を解析したり他の生物との間でどれだけ似ているかを調べたりすることで、全体の構造と働きを解き明かしていきます。

3-2.全ゲノム配列決定

ゲノムとは、遺伝子（gene）と染色体（chromosome）から合成された言葉で、一つの生き物が持つ全ての遺伝情報のことです。DNA には A, T, G, C の 4 つの塩基の配列として情報が記録されています。その DNA 配列を全ゲノムにわたって決定することを全ゲノム配列決定と言います。

また、ゲノムシーケンス、ゲノムシーケンシングとも言われます。

4.遺伝率

ある生物が持っている遺伝子型が形質として表現されたものの中で、遺伝的要因の影響度を測る尺度。表現型分散に対して遺伝分散が占める割合で定義される。

5.双子研究

一卵性双生児は DNA がほぼ同じで、二卵性双生児は兄弟程度に違うということを利用し、表現型の分散※4-2 のうち遺伝で決まっている量を推定する方法。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

5-2.分散

データの散らばりの度合いを表す値。データの散らばりが大きいと分散も大きくなり、散らばりが小さいと分散は 0 に近づきます。

6.ゲノムワイド関連解析

ゲノム全体をほぼカバーするような 50 万個以上の一塩基多型の遺伝子型を決定し、主に SNP※6-2 の頻度と、病気や見た目・形との関連を統計的に調べる方法。

6-2.SNP

ある生物種集団のゲノム塩基配列中に見られる、一塩基が変異した多様性のうち、その変異が集団内で 1%以上の頻度で見られるもの。Single nucleotide polomorphism の略。

7.稀な変異（レアバリアント）

ある集団の中で見られる頻度が 1 %以下の変異。これまではあまり研究の対象とされていませんでした。

8.スプライシング

DNA から転写されたmRNA 前駆体には、たんぱく質のアミノ酸配列を直接決定していないイントロンと呼ばれる部分が存在しています。スプライシングは、このイントロンを除いた上で残りの部分を結合し、mRNA を作ることを言います。

【本件取材についてのお問合せ】
学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128　ファクス：072-804-2638　メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp