

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：34417
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2020
課題番号：17K08682
研究課題名(和文)尿酸値を対象とした遺伝要因および環境要因を交えた疾患リスク推定モデル構築の研究

研究課題名(英文) Development of a disease risk estimation model with genetic and environmental factors for uric acid level.

研究代表者
三澤 計治 (MISAWA, Kazuharu)
関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：10525885
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：尿酸は痛風の原因分子です。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の全ゲノム解析から、尿酸輸送体URAT1の遺伝子上に複数の新たな変異が発見されました。ヒト腎由来HEK293T細胞とアフリカツメガエル卵母細胞を用いた実験で、これらの変異がURAT1の機能に影響を与えていることがわかりました。地域住民コホート参加者について、これらのURAT1変異の有無と尿酸値の関連を調べたところ、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、先行研究で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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の成果により、全ゲノム解析で見つかる稀な変異群が、血清尿酸値の「失われた遺伝率」のかなりの部分の根底にあることがわかりました。今後は、ゲノム上の稀な変異を検出することにより、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。本研究成果は、米国遺伝学会誌「Genetics」2020年4月号に掲載されました。また2020年5月20日の朝日新聞にて記事にされました。

研究成果の概要(英文)：Gout is a common arthritis caused by monosodium urate crystals. The heritability of serum urate levels is estimated to be 30% - 70%; however, common genetic variants account for only 7.9% of the variance in serum urate levels. This discrepancy is an example of missing heritability. The missing heritability suggests that variants associated with uric acid levels are yet to be found. By using genomic sequences of the ToMMo cohort, we identified rare variants of the SLC22A12 gene which encodes a urate transporter called URAT1. We identified new variants and carried out experiments to examine whether they affect the resulting protein variants. We grouped the participants with variants affecting urate uptake by URAT1 and analyzed the variance of serum urate levels. The results showed that the heritability explained by the SLC22A12 variants of men and women exceeds 10%, suggesting that rare variants underlie a substantial portion of the missing heritability of serum

研究分野：人類遺伝学

キーワード：尿酸値 痛風 遺伝率 稀な変異 アフリカツメガエル HEK293T

1. 研究開始当初の背景

病気の原因には、個人が生まれながらに持つ遺伝的な要素と、個人が置かれている環境的要素があります。そのため、個人個人の違いを考慮することで、より効果の高い治療を行うことができます。このような医療を個別化医療といいます。2015年1月30日、アメリカ合衆国オバマ大統領は、「個別化医療イニシアティブ」政策を発表しました。日本でも、2015年7月のゲノム医療実現推進協議会の「中間取りまとめ」を元に、様々な研究開発が始まっています。

今回、我々が注目したのは尿酸値です。我が国の30歳以上の男性の約3割が高尿酸血症といわれています。高尿酸血症は痛風を引き起こします。その上、慢性腎臓病や心臓病の発症と進展のリスクを高めます。高尿酸血症の機序としては尿酸産生過剰、腎臓からの排泄低下、腸管からの排泄低下病型があります。尿酸値に影響を与えている因子を患者ごとに判断することで、個別化医療の一環として、より適切な対処法および治療薬を選択することができます。

アメリカの双子研究によると、尿酸値の遺伝率は約6割とされています。現在までに、ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって、尿酸値に影響を与える遺伝的変異が多数見つかっています。一例として尿酸トランスポーターの一つURAT1があります。URAT1をコードする遺伝子SLC22A12上に変異が入ると腎臓での尿酸の再吸収能が低下して高度な低尿酸血症を来します。その他にも尿酸値関連遺伝子としてGLUT9、ABCG2、UMODなど腎臓および腸管での尿酸輸送に関わる遺伝子が痛風患者のGWAS解析や遺伝性低尿酸血症患者の解析から同定されてきています。

しかしながら、これらの既知変異の効果を全部加味しても、尿酸値の分散のわずか6%しか説明がつかないことが指摘されています。この差は「失われた遺伝率」と呼ばれ、人類遺伝学に残された課題になっています。尿酸値の失われた遺伝率は、いまだ見つかっていない遺伝的変異の存在を示唆しています。さらに、尿酸値の遺伝率は6割ということは残りの4割は環境的要因が複合して関与していることを示唆しています。実際に飲酒量や食生活も尿酸値に影響を与えるため、尿酸値の遺伝的要因を同定するにはこれらの環境的要因を加味した上で解析することが不可欠です。

2. 研究の目的

本研究は、遺伝的・環境的要因を包含する高い精度で尿酸値を推定するモデルの構築を目的としています。本研究で得られる新モデルにより、尿酸値を高精度に推定できれば、個人個人にたいして、将来の疾患発症率のリスクと、食生活の改善によるリスクの軽減度を推定できます。その推定をもとに生活指導を行うことで、「個別化予防」を実現することができます。さらに本研究で得られる新モデル構築法は、遺伝的要因と環境要因の両者が関わる多く疾患でのモデル構築への応用が期待されるため、個別化医療の発展に貢献できます。

3. 研究の方法

- (1) 尿酸値に影響を与える遺伝的変異の網羅的探索
ToMMoで行われている地域住民コホート研究に参加した人々の全ゲノム配列を解析対象にすることで、尿酸値に影響を与える遺伝的変異を網羅的に探索します。
- (2) 同定した変異が実際に尿酸値に与える影響の解析
それらの変異を持つたんぱく質をコードする遺伝子配列を人工的に作り出しアフリカツメガエル卵母細胞を用いた機能実験を行います。また、ヒト腎由来HEK293T細胞を用い、コホート研究で見られた変異のsplicingへの影響を調べます。
- (3) 遺伝的要因および環境要因から正確に尿酸値を推定するモデルの構築
新たに発見される遺伝的変異と既存の遺伝的変異、さらに生活習慣などの環境要因の、両方の尿酸値への影響を推定する式を導きます。

4. 研究成果

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の全ゲノム解析から、尿

酸輸送体 URAT1 の遺伝子上に複数の新たな変異が発見されました。ヒト腎由来 HEK293T 細胞とアフリカツメガエル卵母細胞を用いた実験で、これらの変異が URAT1 の機能に影響を与えていることがわかりました。地域住民コホート参加者について、これらの URAT1 変異の有無と尿酸値の関連を調べたところ、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、先行研究で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。

本研究課題の成果により、全ゲノム解析で見つかる稀な変異群が、血清尿酸値の「失われた遺伝率」のかなりの部分の根底にあることがわかりました。今後は、ゲノム上の稀な変異を検出することにより、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。

本研究成果は、米国遺伝学会誌「Genetics」2020年4月号に掲載されました。また2020年5月20日の朝日新聞にて記事にされました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Misawa Kazuharu, Hasegawa Takanori, Mishima Eikan, Jutabha Promsuk, Ouchi Motoshi, Kojima Kaname, Kawai Yosuke, Matsuo Masafumi, Anzai Naohiko, Nagasaki Masao	4. 巻 214
2. 論文標題 Contribution of Rare Variants of the SLC22A12 Gene to the Missing Heritability of Serum Urate Levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1090
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1534/genetics.119.303006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Misawa Kazuharu, Watanabe Hiroshi, Yokoseki Akio, Wakasugi Minako, Onodera Osamu, Narita Ichiei, Momotsu Takeshi, Sato Kenji, Endo Naoto	4. 巻 6
2. 論文標題 Is the population of Sado Island genetically close to the population of western Japan?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41439-019-0058-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 三澤 計治, 長谷川 高矩, 三島 英換, Promsuk Jutabha, 大内 基司, 小島 要, 河合 洋介, 松尾 雅文, 安西 尚彦, 長崎 正朗
2. 発表標題 尿酸値の失われた遺伝率は、レアバリエントがかなりの部分を説明する
3. 学会等名 第53回日本痛風・尿酸核酸学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三澤 計治, 渡部 裕, 横関 明男, 若杉 三奈子, 小野寺 理, 成田 一衛, 百都 健, 佐藤 賢治, 遠藤 直人
2. 発表標題 佐渡の人たちは西日本から渡ってきたのか？
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuharu Misawa
2. 発表標題 Multi-allelic method for genome-wide association studies: The kernel trick
3. 学会等名 アメリカ人類遺伝学会2019年大会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三澤 計治, 渡部 裕, 横関 明男, 若杉 三奈子, 小野寺 理, 成田 一衛, 百都 健, 佐藤 賢治, 遠藤 直人
2. 発表標題 佐渡の人たちは西日本から渡ってきたのか？
3. 学会等名 第一回ヤボネシアゲノムくにうみミーティング
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三澤 計治, 渡部 裕, 横関 明男, 若杉 三奈子, 小野寺 理, 成田 一衛, 百都 健, 佐藤 賢治, 遠藤 直人
2. 発表標題 佐渡の人たちは西日本から渡ってきたのか？
3. 学会等名 日本進化学会第21回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三澤 計治, 長谷川 嵩矩, 三島 英換, Promsuk Jutabha, 大内基司, 小島 要, 河合 洋介, 長崎 正朗, 安西尚彦
2. 発表標題 尿酸トランスポーター
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三澤計治, 三島英換, 大内基司, 長谷川嵩矩, 小島要, 河合洋介, 長崎正朗, 安西尚彦, 阿部高明, 山本雅之
2. 発表標題 レアバリエントが尿酸値の失われた遺伝率のかなりの割合を説明する
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuharu Misawa, Eikan Mishima, Motoshi Ouchi, Takanori Hasegawa, Kaname Kojima, Yosuke Kawai, Masao Nagasaki, Naohiko Anzai, Takaaki Abe, and Masayuki Yamamoto
2. 発表標題 Rare variants explain a substantial portion of the missing heritability of the uric acid level
3. 学会等名 American Society of Human Genetics 2018 meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuharu Misawa
2. 発表標題 Phylogenetic trees and the sequential kernel association test (SKAT)
3. 学会等名 Special Symposium to celebrate over 50,000 citations of Saitou & Nei 's (1987) neighbor-joining method paper (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三澤計治, 三島英換, 大内基司, 長谷川嵩矩, 小島要, 河合洋介, 長崎正朗, 安西尚彦, 阿部高明, 山本雅之
2. 発表標題 尿酸トランスポーター
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会北部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三澤 計治, 長谷川 高矩, 三島 英換, Promsuk Jutabha, 大内 基司, 小島 要, 河合 洋介, 松尾 雅文, 安西 尚彦, 長崎 正朗
2. 発表標題 尿酸値の失われた遺伝率は、レアバリエントがかなりの部分を説明する
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会・第9回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>尿路結石でしやすい？ 尿酸値左右する遺伝子変異を発見 https://www.asahi.com/articles/ASN5M4JY1N5CPLBJ009.html 尿酸値を左右する新たな遺伝的要因を発見 http://www.kmu.ac.jp/news/laaes7000000b581-att/20200330KMUPress_Release.pdf</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三島 英換 (MISHIA Eikan) (00706939)	東北大学・大学病院・病院講師 (11301)	
研究分担者	大内 基司 (OUCHI Motoshi) (20409155)	獨協医科大学・医学部・准教授 (32203)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------