

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：82406

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19864

研究課題名(和文)パーキンソン病予防に向けた尿酸の神経保護的作用を解明する分子遺伝疫学解析

研究課題名(英文)Molecular genetic and epidemiological analyses for elucidating neuroprotective effect by urate against Parkinson's disease

研究代表者

松尾 洋孝(Matsuo, Hirotaka)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・分子生体制御学・准教授)

研究者番号：00528292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：尿酸は高い抗酸化作用を持ち、神経疾患に対して保護的に働く。特に、高尿酸血症や痛風があると、パーキンソン病(PD)の発症年齢が遅くなることが知られていたが、詳細は不明であった。本研究により、国内のPDの研究リソースと研究基盤の整備が進み、尿酸関連遺伝子に関連する分子遺伝疫学的解析が実施された。国際プロジェクトである「COURAGE-PD」にも参画し、今後その成果が得られる見込みである。これより尿酸関連遺伝子に着目した新規の予防因子を明らかにして、それらの知見をもとにしたPDのゲノム個別化予防法の開発に資する成果が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病(PD)は神経変性疾患の中でも最も頻度の高い疾患である。L-ドーパなどを含めた様々な治療薬が開発されてきているが、これらはPDの進行を抑えることが主眼である。そのため、先制医療的に、あるいは予防医学的な観点から神経保護作用のある治療分子標的や、予防に資する標的の同定がなされれば、臨床上の有用性は極めて高いものである。本研究構想でターゲットとする尿酸と尿酸関連遺伝子は、まさにPDを含む神経変性疾患の先制医療や予防医学に直接的に役立つことが期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：Because urate have antioxidant effect, it shows protective effect against neurological diseases. Especially, hyperuricemia/gout are known to delay the onset age of Parkinson's disease (PD), although its mechanism was still unclear. The present study improved the domestic resource for PD research, and we conducted molecular genetic and epidemiological analyses between urate-associated genes and PD. We also participate an international project "COURAGE-PD", one of whose results targeting urate-associated genes will be provided in the near future. Elucidating these novel protective factors will be helpful for developing genome-personalized protection against PD.

研究分野：分子遺伝疫学

キーワード：尿酸輸送体 神経疾患 QOL 痛風遺伝子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)を含む神経変性疾患の重要な病因の1つに酸化ストレスがあることが知られており、抗酸化作用を神経系において十分に作用させることは、神経保護作用の観点からこれらの神経変性疾患の予防や疾患の重症化の予防において大いに役立つことが期待できる。特に、ヒトにおいて尿酸は内因性物質の中でも極めて高い抗酸化作用を持ち、神経系の疾患に関して保護的に働くことが知られている。以前より、高尿酸血症や痛風があると、PDの発症年齢が高くなることが知られていたが、尿酸関連遺伝子の解析を含めて詳細な研究はなされていなかった。そのような背景のなか、申請者らが発見した痛風の主要病因遺伝子 ABCG2 の遺伝子多型である機能低下型変異は、痛風の発症年齢を早めて若年性の痛風の主要病因であることを報告していた (Matsuo et al, *Sci Rep*, 2013)。さらに、申請者らはその後の論文で、ABCG2 の機能低下型変異は、逆に PD の発症年齢を有意に高めること (保護的作用があること) を明らかにすることができた (図1 ; Matsuo et al, 2015)。臨床的に使用されている神経変性疾患のための薬剤の多くは、神経保護作用よりも、疾患の進展の抑制作用と考えられているが、上記の論文では、尿酸及び尿酸関連遺伝子は神経保護作用があることを報告することができ、その予防や創薬のターゲットとしての重要性が極めて高いことがわかる。そのような経緯のもと、日本発で見いだされたPDの予防につながる知見を、国内外の大規模共同研究により、さらに解析を行い、その予防医学的重要性と治療標的としての重要性を明らかにする必要があると考えて、本研究を開始した。

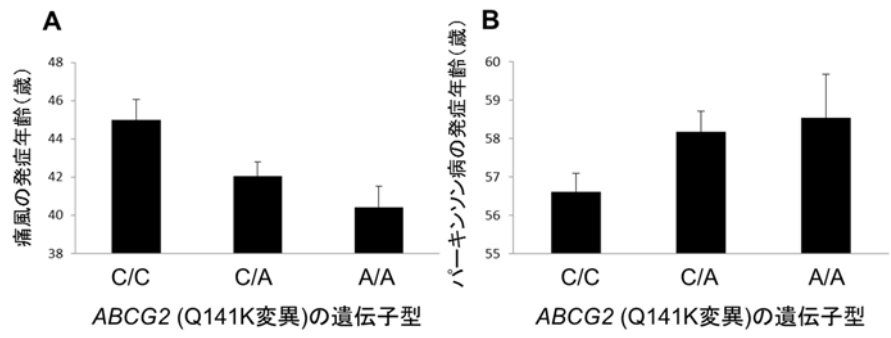


図1. ABCG2 変異との発症年齢の関係
 (A) 痛風遺伝子 ABCG2 の変異により痛風の発症年齢は有意に早くなり、
 (B) パーキンソン病の発症年齢は有意に遅くなることが分かった。
 (Matsuo et al. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015 より引用)

2. 研究の目的

本研究の目的は、多数例のPDの症例を対象として、痛風遺伝子などの尿酸関連遺伝子の分子遺伝疫学的解析を国内外の共同研究を通じて実施することにより、遺伝子の観点から尿酸の神経保護的作用を明らかにし、PDの予防につながる成果を目指すことである。

- その目的達成のために、期間内に以下の6項目における成果を目指す。
- < 1 > PD 発症年齢への「痛風遺伝子 ABCG2 の機能低下」の影響の評価
 - < 2 > 新規尿酸関連遺伝子による PD 発症年齢への影響の評価
 - < 3 > 国際共同研究 (COURAGE-PD) による尿酸を含む環境因子と PD の関連の検討
 - < 4 > PD の遺伝疫学的研究のための研究リソースと研究基盤の構築
 - < 5 > 分子遺伝疫学的解析に基づく尿酸の神経保護的作用の解明
 - < 6 > PD のゲノム個別化予防の可能性の追求

本研究構想は、申請者らが見出した痛風主要病因遺伝子 ABCG2 を含めた尿酸関連遺伝子を指標にして、図2に示すような申請者らが新たに提唱したパーキンソン病にも関連した病態生理学的モデルに基づく特長を有し、神経保護的作用に着目した疾患の予防医学及び先制医療への

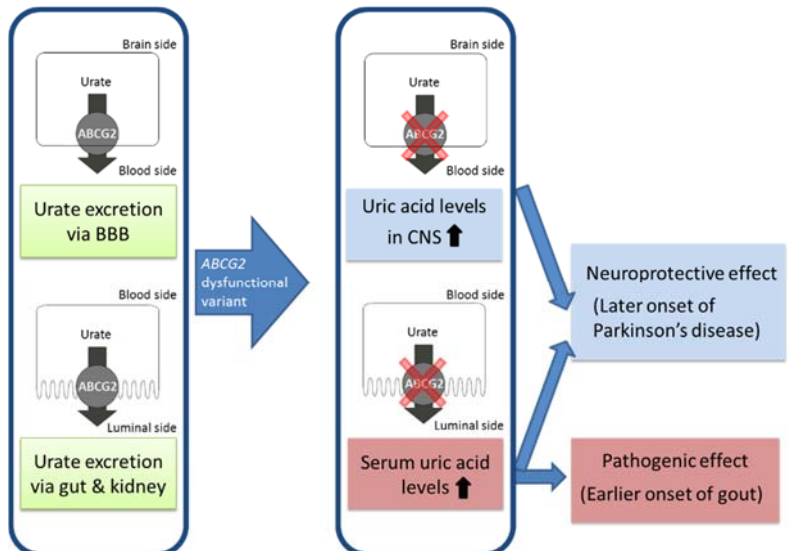


図2. 痛風遺伝子 ABCG2 の変異によるパーキンソン病の発症年齢遅延化のモデル 血液脳関門 (BBB) からの尿酸排泄を ABCG2 が生理学的に担っているモデルを初めて提唱し、ABCG2 変異によるパーキンソン病発症年齢の遅延の病態生理学的モデルも提唱した。(Matsuo et al. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015 より引用)

応用を目指すものである。パーキンソン病を含む神経変性疾患の治療薬として、多くの臨床的に重要な薬剤が開発されているが、疾患の進行を抑えるという意味合いが強く、神経保護的作用があるものが少ないと言われている。その中で、本研究では、神経保護的作用が期待できる尿酸及び尿酸関連遺伝子に特に注目した研究であることから、これまでにない視点から先制医療に、あるいは予防医学に直接的に役立つことが期待できる。

3. 研究の方法

研究は以下の体制で実施する。研究組織のうち、主任研究者（松尾洋孝）が研究の総括を行い、分担研究者の中村好宏准教授（防衛医科大学校数学研究室）と共に分子遺伝疫学解析を実施するとともに、松尾は大規模遺伝子解析を実施する。連携研究者には、防衛医大・神経内科学（当時）の海田賢一他が加わっており、神経内科学的な知見から臨床データの解析について共同研究をしていただく体制にある。本研究ではさらに神経内科学分野の研究協力者として、順天堂大学・脳神経内科の服部信孝教授、神戸大学・神経内科の戸田達志教授（現所属；東京大学神経内科）とも共同研究の体制にある。

また、国際共同研究“COURAGE-PD”においては、Prof. Alexis Elbaz (INSERM, France University Paris-Sud、フランス)、Prof. Rejko Krüger (University of Luxembourg、ルクセンブルク)、Dr. Manu Sharma (University of Tübingen、ドイツ)ら PD 研究における第一人者との共同研究が予定されている。

このような研究体制のもと、前項の6項目の研究計画・方法についてそれぞれ説明を加える。

(1) 痛風遺伝子や新規尿酸関連遺伝子と PD の関連解析：遺伝子機能に基づく分子疫学解析

申請者らは1,015人の日本人PD患者の解析により、ABCG2の頻度の高いSNPであるQ141K変異がPDの発症年齢を有意に遅延させることを世界に先駆けて報告した(図1)。申請者らは、ABCG2遺伝子のQ141K変異のみならずQ126X変異などの組み合わせの解析により、ABCG2機能を推定できることを報告しており(Matsuo et al, *Sci Transl Med*, 2009)、今後はABCG2機能に基づくパーキンソン発症年齢への影響の評価を実施する予定である。また、更なる詳細な解析のためには、ABCG2の機能消失型のrare variantの解析も追加して検討を行う。発症年齢のみならず、PDの発症リスクやその他の臨床情報への影響についても検討を進める。

また、申請者らは世界に先駆けて臨床診断された痛風のGWASを実施しており、ABCG2を含む5つの痛風の遺伝子座の報告に成功している(図3; Matsuo et al. *Ann Rheumatic Dis*, 2016)。そのうち12番染色体上の遺伝子座のfine mappingを実施して、5つのうち1つの痛風の遺伝子座は、アルコール代謝に関わるALDH2遺伝子であることも最近報告した(Sakiyama, Matsuo, et al. *Sci Rep*, 2016)。さらに痛風のGWASを実施して、現時点で合計10個の痛風の遺伝子座の同定に成功し、そのうち5つはトランスポーター遺伝子であることを分かった(うち4つは尿酸トランスポーター遺伝子)(Nakayama, Matsuo, et al. *Ann Rheumatic Dis*, 2017)。また、JMICC研究との共同研究として、申請者らは血清尿酸値のGWASにも取り組んでおり、また、同分野において国際共同研究も実施していることから、新規尿酸関連遺伝子の多くは、申請者らの研究室において豊富な情報がある状況にある。そのため、これらの新規尿酸関連遺伝子とPDの関連解析を世界に先駆けて実施できる体制にあり、ABCG2以外にPDの発症年齢に関わりうる尿酸関連遺伝子の同定を目指す。

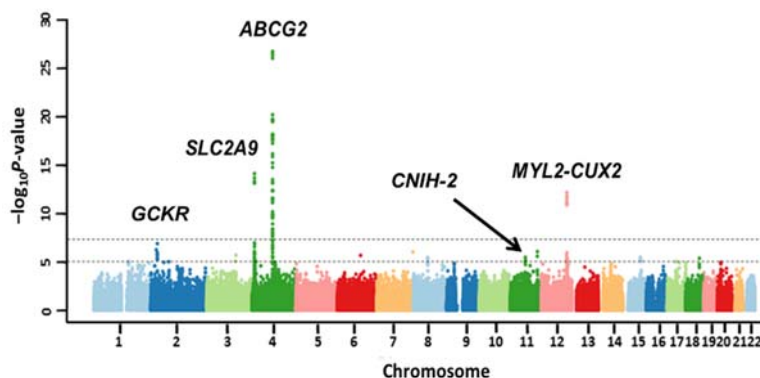


図3. 痛風のゲノムワイド関連解析(GWAS)の結果 5 遺伝子座を同定。パーキンソン病を対象とする本研究の候補遺伝子としても重要である。

(2) 尿酸を含む環境因子に着目したPDの国際共同研究(COURAGE-PD)

申請者らは、尿酸を含む環境因子に着目したPDの国際共同研究である「COURAGE-PD」プロジェクトに参加して、特に申請者らが得意とする尿酸・痛風関連遺伝子の観点からPDの保護的作用についても検討する。特に、Prof. Alexis Elbaz (INSERM, France University Paris-Sud、フランス)、Prof. Rejko Krüger (University of Luxembourg、ルクセンブルク)、Dr. Manu Sharma (University of Tübingen、ドイツ)らPD研究における第一人者との共同研究として、ヨーロッパを中心とした白人と日本人のPDの症例を対象とした環境要因及び遺伝要因の研究解析を進める。申請者らは、特に尿酸・痛風関連遺伝子の観点からの研究を優先的に実施するが、PDに関連する環境因子としては、尿酸のほか、喫煙、コーヒー摂取、殺虫剤の使用、外傷の既往なども重要であり、これらも総合的に解析を実施する予定である。申請者らは日本人のPD及び対照群においても、ゲノムサンプルと共に、上記の詳細な環境要因のデータを収集しており、海

外のデータとの比較も可能な体制にある。

(3) PD の分子遺伝疫学研究のための研究リソースと研究基盤の整備

上記(1)、(2)の研究を通じて、日本発で PD の分子遺伝疫学研究のための研究リソースと研究基盤を本研究期間中にさらに整備する。特に、申請者らは尿酸・痛風関連遺伝子の観点からの解析を得意とするものであり、それを含め予防医学の観点からの研究にも活用できるような研究基盤の確立を目指す。

(4) 尿酸の神経保護的作用の検証と PD のゲノム個別化予防に向けた研究

上記(1)～(3)に示した国内外の共同研究の成果を総合して、PD の発症年齢などに影響を与える遺伝子とその分子病態への関与について解明する。特に、尿酸は神経保護的作用が強いことと、遺伝要因の影響が極めて強いことが申請者らのこれまでの研究でも分かっているため、尿酸関連遺伝子に着目した新規の予防因子を明らかにして、それらの知見をもとにしたゲノム個別化予防の観点から、個人差に応じたより適切な早期予防法の開発に資する成果を目指す。

4. 研究成果

前項の研究の方法に沿って研究成果を示す。

(1) 痛風遺伝子や新規尿酸関連遺伝子と PD の関連解析：遺伝子機能に基づく分子疫学解析

我々は痛風遺伝子の頻度の高い SNP である Q141K 変異が PD の発症年齢を有意に遅延させることを、日本人の PD1015 例の解析により、世界に先駆けて報告した。本研究では ABCG2 機能に基づくパーキンソン発症年齢への影響の評価を目指した。さらに、新規尿酸関連遺伝子を対象とした PD の関連解析を実施した。新規尿酸関連遺伝子の多くは、我々の研究室において豊富な情報がある状況にある。そのため、新規尿酸関連遺伝子と PD の関連解析を世界に先駆けて実施できる体制にあり、ABCG2 以外に PD の発症年齢に関わりうる尿酸関連遺伝子の同定を目指した。ここで、本研究の期間中に、漢民族で痛風との関連が指摘された遺伝子 BCAS3 について、日本人においても有意な痛風との関連を見出した (Sakiyama et al, *BMC Med Genet*, 2018)。今後、この遺伝子を含めた痛風関連遺伝子と PD の発症年齢との関連解析等が検討されている。

(2) 尿酸を含む環境因子に着目した PD の国際共同研究 (COURAGE-PD)

我々は、尿酸を含む環境因子に着目した PD の国際共同研究である「COURAGE-PD」プロジェクト(図4)に参加して、尿酸・痛風関連遺伝子の観点から PD の保護的作用についても検討した。また、それを含めて海外との関連の共同研究として、日本からは、収集された症例・対照群合計 200 人分の検体を提供しており、今後国際共同研究の成果として、尿酸を含む環境因子に着目した遺伝的背景についての何らかの知見が得られる見込みである。

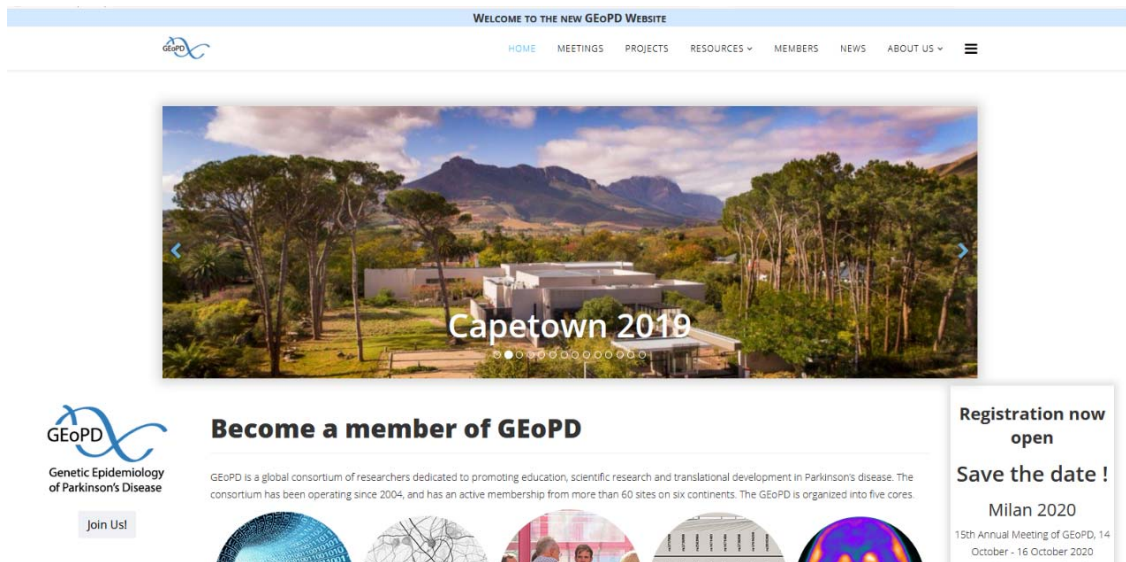


図4. パーキンソン病の国際共同研究である「COURAGE-PD」プロジェクトのホームページ

(3) PD の分子遺伝疫学研究のための研究リソースと研究基盤の整備

上記(1)、(2)の研究を通じて、日本発で PD の分子遺伝疫学研究のための研究リソースと研究基盤を本研究期間中にさらに整備できた。

(4) 尿酸の神経保護的作用の検証と PD のゲノム個別化予防に向けた研究

上記(1)～(3)に示した国内外の共同研究の成果を総合して、PD の発症年齢などに影響を与える遺伝子とその分子病態への関与について評価できる研究基盤が構築できた。そして、尿酸値のゲノムワイド関連解析を実施し、8 個の新規遺伝子座を同定し、またトランスエスニ

ックメタ解析を併用して25個の新規遺伝子座を含む合計62個の尿酸関連遺伝子を同定した(図5; Nakatochi et al, *Commun Biol*, 2018)。今後これらの遺伝子とPDの発症年齢との関連解析等が検討されている。尿酸関連遺伝子に着目した新規の予防因子を明らかにして、それらの知見をもとにしたゲノム個別化予防の観点から、個人差に応じたより適切な早期予防法の開発に資する成果となった。

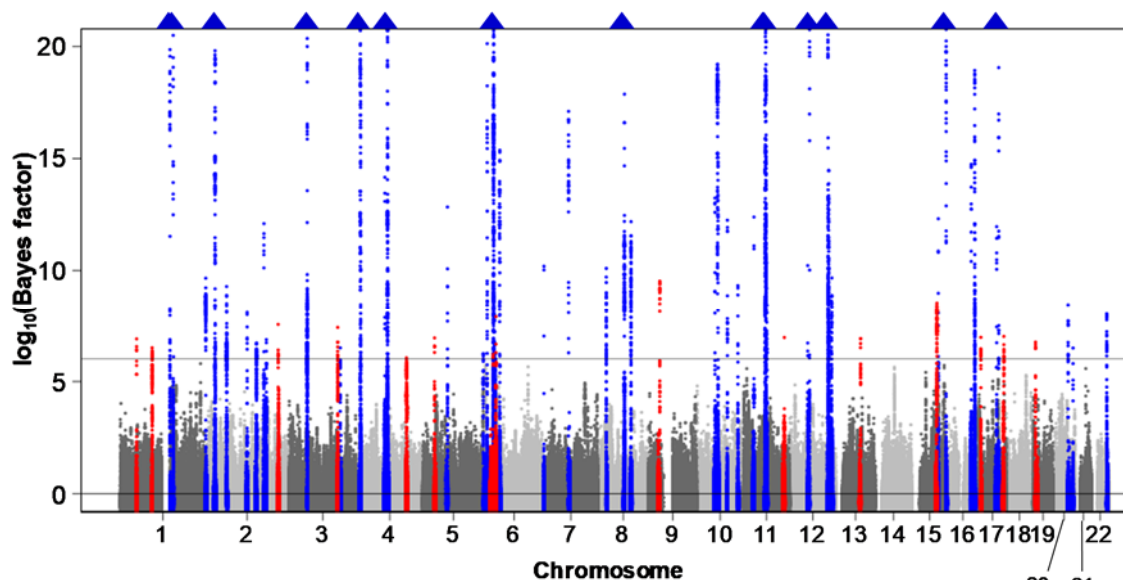


図5. 血清尿酸値のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果 8 個の新規遺伝子座を同定し、またトランスエスニックメタ解析を併用して25個の新規遺伝子座を含む合計62個の尿酸関連遺伝子を同定した。図はトランスエスニックメタ解析の結果であるマンハッタンプロットを表示している(Nakatochi et al, *Commun Biol*, 2018 より引用)。今後これらの遺伝子とPDの発症年齢との関連解析等が検討されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakiyama M, Matsuo H, Nakaoka H, Kawamura Y, Kawaguchi M, Higashino T, Nakayama A, Akashi A, Ueyama J, Kondo T, Wakai K, Sakurai Y, Yamamoto K, Ooyama H, Shinomiya N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Common variant of BCAS3 is associated with gout risk in Japanese population: the first replication study after gout GWAS in Han Chinese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Med Genet.	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-018-0583-z	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 Higashino T, Takada T, Nakaoka H, Toyoda Y, Stiburkova B, Miyata H, Ikebuchi Y, Nakashima H, Shimizu S, Kawaguchi M, Sakiyama M, Nakayama A, Akashi A, Tanahashi Y, Kawamura Y, Nakamura T, Wakai K, Okada R, Yamamoto K, Hosomichi K, Hosoya T, Ichida K, Ooyama H, Suzuki H, Inoue I, Merriman TR, Shinomiya N, Matsuo H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e000464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2017-000464.	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 該当する
1. 著者名 Stiburkova B, Pavelcova K, Zavada J, Petru L, Simek P, Cepek P, Pavlikova M, Matsuo H, Merriman TR, Pavelka K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rheumatology(Oxford)	6. 最初と最後の頁 1982-1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kex295.	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 該当する
1. 著者名 Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Ichihara S et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0339-0.	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 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松尾 洋孝、東野 俊英、高田 龍平、清水 聖子、川口 真、崎山 真幸、中山 昌喜、河村 優輔、細谷 龍男、市田 公美、大山 博司、鈴木 洋史、四ノ宮 成祥
2. 発表標題 尿酸トランスポーター遺伝子ABCG2 のレアバリエントはコモンバリエントと同様に痛風のリスクを著しく上昇させる
3. 学会等名 第51回日本痛風 核酸代謝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 洋孝、中岡 博史、山本 健、中枿 昌弘、中山 昌喜、清水 聖子、東野 俊英、川口 真、高尾 幹也、若井建志、岡田 随象、鎌谷 洋一郎、久保 充明、井ノ上 逸朗、市田 公美、大山 博司、清水 徹、四ノ宮 成祥
2. 発表標題 痛風のゲノムワイド関連解析と次世代シーケンス解析を併用した研究
3. 学会等名 新学術先進ゲノム支援2017 拡大班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuo H, Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Nakajima M, Kamatani Y, Shinomiya N, Yokota M, Wakai K, Okada Y.
2. 発表標題 Genome-wide meta-analysis revealed multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese
3. 学会等名 European League Against Rheumatism (EULAR) Annual European Congress of Rheumatology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakayama A, Nakatochi M, Kanai M, Hishida A, Kawamura Y, Shimizu S, Nakajima M, Kamatani Y, Shinomiya N, Yokota M, Wakai K, Okada Y, Matsuo H.
2. 発表標題 Multiple novel loci are associated with serum uric acid levels in Japanese population: a genome-wide meta-analysis.
3. 学会等名 18th International Purine and Pyrimidine Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中枋昌弘, 松尾洋孝, 中山昌喜, 河村優輔, 清水聖子, 川口真, 高尾幹也, 四ノ宮成祥.
2. 発表標題 日本人121,745人を対象としたゲノムワイドメタ解析により血清尿酸値と関連する8つの新規遺伝子座を同定した.
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中眞真由子, 中枋昌弘, 金井仁弘, 中山昌喜, 菱田朝陽, 河村優輔, 青柳有香, 久保充明, 鎌谷洋一郎, 横田充弘, 若井建志, 岡田随象, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝.
2. 発表標題 日本人における尿酸のGWASメタ解析による8個の新規遺伝子座の同定.
3. 学会等名 第64回防衛衛生学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青柳有香, 中枋昌弘, 金井仁弘, 中山昌喜, 菱田朝陽, 河村優輔, 横井和音, 久保充明, 鎌谷洋一郎, 横田充弘, 若井建志, 岡田随象, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝.
2. 発表標題 日本人における尿酸値のGWASメタ解析: 尿酸値に関わるアレルで制御される遺伝子はtransport関連遺伝子に集約.
3. 学会等名 第12回トランスポーター研究会年会.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

防衛医科大学校分子生体制御学講座ホームページ http://ndmc-ipb.browse.jp/

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	中村 好宏 (Nakamura Takahiro) (60415255)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・進学課 程・准教授 (82406)	