

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 5 日現在

機関番号：82406

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0173

研究課題名（和文）ニュージーランド人と日本人の比較による新規尿酸遺伝要因の探索・同定と分子機能解析

研究課題名（英文）International collaborative study on the genetic factors that regulate serum urate levels in humans: clinico-genetic analyses and functional studies focusing on urate transporters

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・教授

研究者番号：00528292

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,700,000円

研究成果の概要（和文）：血清尿酸値、ひいては痛風に代表される尿酸関連疾患リスクの遺伝要因には、依然として不明な点が多く、その全貌解明に向けた研究の推進は焦眉の急である。本国際共同研究は、この課題を解決するための一助となるべく企画された2年半研究であり、痛風リスクや血清尿酸値の個人差に関連する遺伝要因のさらなる理解に貢献する多くの知見を得ることに成功した。得られた成果は、痛風の発症メカニズムの解明や創薬へと繋がりうるのみならず、ゲノムの個人差に基づく医療・予防においてより有用な情報の提供・活用に資する可能性を秘めており、今後のさらなる発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清尿酸値、ひいては痛風に代表される尿酸関連疾患リスクの遺伝要因には、依然として不明な点が多く、その全貌解明に向けた研究の推進には社会的にも大きな関心が払われてきました。本国際共同研究は、この課題を解決するための一助となるべく企画された2年半研究であり、痛風リスクや血清尿酸値の個人差に関連する遺伝要因のさらなる理解に貢献する多くの知見を得ることに成功しました。得られた成果は、痛風の発症メカニズムの解明や創薬へと繋がりうるのみならず、ゲノムの個人差に基づく医療・予防においてより有用な情報の提供・活用に資する可能性を秘めており、今後のさらなる発展が期待されます。

研究成果の概要（英文）：Recent advances in genomic research have accelerated the understanding of genetic factors that regulate serum urate levels in humans. However, the whole picture of the genetic factors remains to be elucidated. To address this issue, we, Japanese researchers, have organized an international collaborative research. The research period was from October 2021 to March 2024. To achieve the goal of this proposal, we conducted clinico-genetic analyses in combination with functional studies for urate transporters. We believe that our results obtained in this study will improve understanding of the genetic factors regulating uric acid levels in humans. Also, they also have the potential to contribute to the provision and utilization of more useful information in medical treatment and prevention based on individual genomic differences, and further developments are expected in the future.

研究分野：分子遺伝疫学

キーワード：尿酸 高尿酸血症 痛風 GWAS 国際共同研究

## 1. 研究開始当初の背景

血清尿酸値は、食生活や飲酒習慣といった日頃の生活習慣などの後天的要因によって変動するが、生まれ持った要因、すなわち遺伝的な要因によっても変動することが近年見出されてきた。ところが、血清尿酸値、ひいては痛風に代表される尿酸関連疾患リスクの遺伝的要因には、依然として不明な点が多く、その全貌解明に向けた研究の推進は焦眉の急である。本国際共同研究は、この課題を解決するための一助となるべく企画された2年半研究であり、尿酸関連疾患の分子疫学研究を専門とする医師・臨床遺伝学者である松尾洋孝を中心とする日本人研究者と、国際的にも著名な集団遺伝学者である Dr. Tony R Merriman (主要な海外共同研究者)らから組織されている。研究代表者には、多くの尿酸関連遺伝子を同定してきた経験があり、その過程で培われてきた技術やノウハウを、海外の集団を対象とする臨床遺伝学的解析にも応用し、日本人集団に対する検討を通じて得られた結果との統合的理解を進めることで、本研究を強力に推進でき考え、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

昨今のゲノム研究の進展により、血清尿酸値に寄与する遺伝的要因の理解が進んでいる。ところが、その全貌は依然として不明なままである。この課題の解決を目指す本研究では、血清尿酸値や尿酸関連疾患リスクに影響する遺伝的要因の探索・同定を目的とした臨床遺伝学的解析に加え、新たに見出されることが期待される尿酸輸送体(候補)の分子機能解析も行うことを狙いとした。なお、本研究種目の性質を鑑み、若手研究者を中心とする人材交流の促進を含む形で、国際共同研究基盤のさらなる強化と国際的ネットワークのさらなる拡大を達成することも本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究で実施された尿酸関連疾患を対象とした臨床遺伝学的解析、およびコーホートデータを活用した(分子)疫学解析は、防衛医科大学校および研究分担者・研究協力者(海外の共同研究者を含む)が所属する研究施設の倫理委員会の承認の下、対象者からインフォームドコンセントを得た上で実施された。

痛風や血清尿酸値に関するゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study, GWAS)を行い、得られた要約統計量を用いたメタ解析や、二次解析(メンデルランダム化解析など)を実施した。特に、人種横断型のメタ解析についてはGlobal gout projectと命名し、本報告書作成時点で世界最大規模のメタ解析となっている。また、若年性痛風のリスクを評価するために、ポリジェニックリスクスコアを利用した二次解析を行った。

## 4. 研究成果

本研究を通じて得られた主要な成果を以下に記す。

- Tony R. Merriman 博士をグループ共同著者とする原著論文「Coffee Consumption Reduces Gout Risk Independently of Serum Uric Acid Levels: Mendelian Randomization Analyses Across Ancestry Populations」をアメリカリウマチ学会の機関誌である *ACR Open Rheumatology* 誌に発表することに成功した(Shirai Y. *et al.*, *ACR Open Rheumatology*, 2022)。すなわち、「コーヒーを飲む」習慣に関連するゲノムワイド関連解析(GWAS)の結果をもとに、(1)日本人最大規模の血清尿酸値のGWAS結果と(2)医師が痛風と診断した症例を対象とした日本人最大規模の痛風のGWAS結果とについて、遺伝子変異が複数の疾患や生活習慣と関連するという、「遺伝子変異の多面的作用」も考慮したより正確なメンデルランダム化解析を行った結果、日本人で初めて、「コーヒーを飲む」という習慣が、血清尿酸値の変動には無関係に「痛風の発症リスクを軽減すること」を見出した。関連する学会発表においては、その内容がメディアに取り上げられるなど、社会的にも大きな反響があった。なお、本研究は、海外で実施された先行研究において「コーヒーを飲む」習慣が痛風の発症リスクを抑えると報告されたものの、解析方法の問題点も指摘されており、詳細が不明なままであったことを踏まえて新たに立案されたものである。

また、以前の報告で使用された欧米のデータの再解析として、『コーヒーを飲む習慣と痛風の発症』の因果関係について、遺伝子変異の多面性を考慮したより正確なメンデルランダム化解析による再解析（上述した日本人集団を対象とする解析で用いた手法）も実施した。ところが、今回の再解析では、コーヒーを飲む習慣と痛風の発症に因果関係を見出すことはできず、欧米人集団における因果関係を検証するためには、さらに多数例の解析を実施する必要があることが示唆された。

- 海外で収集された複数の人種集団における痛風患者を対象として、痛風のポリジェニックスコアが痛風の発症年齢や結節性疾患と関連しているかどうかを検討するために、性層別回帰モデルを用いた推定を行った。ポリジェニックスコアは、GWAS によって推定された効果量と各研究参加者の遺伝子型を用いて計算した。その結果、ポリジェニックスコアと男性における痛風発症年齢の早さとの間における相関関係が見出された。得られた結果は、若年性の痛風発症には、男性においては痛風リスク対立遺伝子の蓄積が関係している一方で、おそらく女性にはこの点が当てはまりにくいこと、また見出された遺伝的リスクは、今回解析対象とした人種の先祖にあたる集団においても共有されている可能性を示唆するものであった（Sumpter NA. *et al.*, *Arthritis & Rheumatology*, 2023）。痛風リスクにおける性差や保存性を説明しうる知見のひとつになると考えられ、今後のさらに検討が進んでいくことが期待される。
- 痛風の遺伝的リスクに関する人種横断型のメタアナリシスに関する成果の一部については、「A genome-wide association analysis of 2,622,830 individuals reveals new pathogenic pathways in gout」と題して、medRxivにおいてプレプリント発表された。その内容を元に執筆し、国際誌に投稿した国際共著論文が現在査読中である。また、関連する内容が2022年11月に米国で開催されたACR Convergence 2022（米国リウマチ学会の2022年次総会）のPlenary presentationとして採択され、Dr. Tony R Merrimanによって国際会議の場で発表された。本研究は世界最大規模のメタ解析であり、血清尿酸値や痛風リスクと関連する遺伝子座を350以上同定することに成功した点を、その特徴のひとつとして挙げるができる。得られた成果は、高尿酸血症から痛風への進行に関わる未解明の分子機構に関する洞察を提供するものでもあり、複数の二次解析結果などを踏まえた結果、痛風の炎症過程への寄与が想定される一連の候補遺伝子が見出された点にも特徴がある。
- 尿酸異常症（dysuricemia）という新たな疾患概念と共に、本研究を通じて得られた成果を踏まえながら、尿酸関連疾患について最新の医学的知見をまとめた欧文総説を発表した（Nakayama A. *et al.*, *Biomedicine*, 2023）。本総説中で示した図が掲載号の表紙に採用されたことなどを踏まえると、多くの読者の興味を引く内容であると掲載誌の編集部から判断されたものと考えられる。また、Dr. Tony R Merrimanらとともに、痛風の発症機序に関わる最新の分子的知見を、とくに遺伝学やエピジェネティクスの観点からまとめた欧文総説を共同執筆した。この国際共著論文については、本報告書作成時点で国際誌に投稿・リバイス中である。

このように本研究では、痛風リスクや血清尿酸値の個人差に関連する遺伝要因のさらなる理解に貢献する多くの知見を得ることに成功した。得られた成果は、痛風の発症メカニズムの解明や創薬へと繋がりをのみならず、ゲノムの個人差に基づく医療・予防においてより有用な情報の提供・活用に資する可能性を秘めており、今後のさらなる発展が期待される。

なお、本研究の実施期間（2021年10月～2024年3月）においては、新型コロナウイルスの国際的な大流行に伴う社会活動・出入国等の制限により、海外への訪問が許されなかった時期もあった。そのような時期にあっても、研究代表者およびDr. Tony R Merriman（主要な海外共同研究者）からは、電子メール等を活用したコミュニケーションにより、研究活動のみならず人材交流を促進できた。社会情勢の変化を踏まえ、海外渡航が可能となった以降においては、実際にface-to-faceによるオンサイトでのコミュニケーションも実現できた。また、上述した学術的探究にとどまらず、Merriman博士が世話人を務める国際会議であるG-CAN（The Gout Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network：2023年11月に米国にて開催）において、日本人演者を中心とするシンポジウムセッションを研究代表者：松尾がオーガナイズするなど、国際会議における密な交流も実施した。こうした国際活動が、これまでの実績・コミュニティへの貢献などと合わせて評価され、当該学術組織における日本人で初めての新たな世話人としてオーガナイズメンバーに迎え入れられることとなった。さらに、Dr. Tony R Merrimanが主宰する研究室に教室員1名が半年間留学するなど、若手研究者を含む形での国際交流も順調に実施された。本報告書作成時点において、研究成果を取りまとめたいくつかの国際共著論文が準備中・査読中であり、さらに本研究期間全体を通じて、複数の国際共同発表を実現できた点は特筆すべき内容であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Toyoda Yu, Kawamura Yusuke, Nakayama Akiyoshi, Morimoto Keito, Shimizu Seiko, Tanahashi Yuki, Tamura Takashi, Kondo Takaaki, Kato Yasufumi, Ichida Kimiyoshi, Suzuki Hiroshi, Shinomiya Nariyoshi, Kobayashi Yasushi, Takada Tappei, Matsuo Hirotaka	4. 巻 13
2. 論文標題 OAT10/SLC22A13 Acts as a Renal Urate Re-Absorber: Clinico-Genetic and Functional Analyses With Pharmacological Impacts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 842717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.842717	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 Shirai Yuya, Nakayama Akiyoshi, Kawamura Yusuke, Toyoda Yu, Nakatochi Masahiro, Shimizu Seiko, Shinomiya Nariyoshi, Okada Yukinori, Matsuo Hirotaka, Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout)	4. 巻 4
2. 論文標題 Coffee Consumption Reduces Gout Risk Independently of Serum Uric Acid Levels: Mendelian Randomization Analyses Across Ancestry Populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACR Open Rheumatology	6. 最初と最後の頁 534 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acr2.11425	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 Chang Shun-Jen, Toyoda Yu, Kawamura Yusuke, Nakamura Takahiro, Nakatochi Masahiro, Nakayama Akiyoshi, Liao Wei-Ting, Shimizu Seiko, Takada Tappei, Takeuchi Kenji, Wakai Kenji, Shi Yongyong, Shinomiya Nariyoshi, Chen Chung-Jen, Li Changgui, Okada Yukinori, Ichida Kimiyoshi, Matsuo Hirotaka	4. 巻 35
2. 論文標題 A meta-analysis of genome-wide association studies using Japanese and Taiwanese has revealed novel loci associated with gout susceptibility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 767 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00665-2	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 Toyoda Yu, Nakayama Akiyoshi, Nakatochi Masahiro, Kawamura Yusuke, Nakaoka Hirofumi, Yamamoto Ken, Shimizu Seiko, Ooyama Hiroshi, Ooyama Keiko, Shimizu Toru, Nagase Mitsuo, Hidaka Yuji, Ichida Kimiyoshi, Inoue Ituro, Shinomiya Nariyoshi, Matsuo Hirotaka	4. 巻 136
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis between renal overload type and renal underexcretion type of clinically defined gout in Japanese populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 186 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.01.100	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 Sumpter Nicholas A., Takei Riku, Cadzow Murray, Topless Ruth K. G., Phipps Green Amanda J., Murphy Rinki, de Zoysa Janak, Watson Hutti, Qasim Muhammad, Lupi Alexa S., Matsuo Hirotaka, et al., Merriman Tony R.	4. 巻 75
2. 論文標題 Association of Gout Polygenic Risk Score With Age at Disease Onset and Tophaceous Disease in European and Polynesian Men With Gout	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 816 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.42393	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 Nakayama Akiyoshi, Kurajoh Masafumi, Toyoda Yu, Takada Tappei, Ichida Kimiyoshi, Matsuo Hirotaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Dysuricemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 3169 ~ 3169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11123169	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9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Matsuo, H., Shirai, Y., Kawamura, Y., Toyoda, Y., Nakatochi, M., Nakayama, A., Shimizu, S., Takada, T., Ichida, K., Shinomiya, N., Okada Y.
2. 発表標題 Clinico-genetics analyses of gout and urate: Recent progresses from Japan
3. 学会等名 Asia-Pacific Gout Consortium 5th Annual Meeting/12th Oriental gout symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Merriman, TR., Matsuo, H., Takei, R., Leask, M., Topless, R., Shirai Y., et al
2. 発表標題 A Genome-Wide Association Analysis of 2,622,830 Individuals Reveals New Pathogenic Pathways in Gout
3. 学会等名 ACR Convergence 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakayama, A., Shirai, Y., Kawamura, Y., Toyoda, Y., Nakatochi, M., Shimizu, S., Shinomiya, N., Okada, Y., Matsuo H.
2. 発表標題 Mendelian randomization analyses revealed that coffee consumption reduces gout risk independently of serum uric acid levels
3. 学会等名 European Crystal Network Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuo, H., Nakayama A., Takada T., Okada Y., Ichida K
2. 発表標題 Recent Genetic Analyses of Gout and Dysuricemia
3. 学会等名 G-CAN 9th Annual Research Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takada, T., Toyoda Y., Kawamura Y., Nakayama A., Morimoto K., Shimizu S., Shinomiya N., Kobayashi Y., Ichida K., Matsuo H
2. 発表標題 Physiological and pharmacological characterization of OAT10/SLC22A13, a urate re-absorber in the kidney
3. 学会等名 The 20th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (PP23) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松尾洋孝
2. 発表標題 痛風の主要病因遺伝子の発見とゲノムワイド関連解析による遺伝子の個人差の解明
3. 学会等名 第57回日本痛風・尿酸核酸学会総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中山昌喜, 豊田優, 中枋昌弘, 河村優輔, 中岡博史, 市田公美, 高田龍平, 清水聖子, 清水徹, 大山博司, 大山恵子, 長瀬満夫, 日高雄二, 高田雄三, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝
2. 発表標題 臨床診断された痛風患者のみによる病型分類別のゲノムワイド関連解析および遺伝率
3. 学会等名 第57回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大西まなみ, 白井雄也, 野原悠希, 中山昌喜, 河村優輔, 豊田優, 染谷真澄, 中枋昌弘, 清水聖子, 四ノ宮成祥, 岡田随象, 松尾洋孝
2. 発表標題 コーヒー摂取の習慣は血清尿酸値とは相関せずに痛風リスクを減少させる：日欧の人種集団におけるメンデルランダム化解析より
3. 学会等名 第69回防衛衛生学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松尾洋孝, 豊田優, 中枋昌弘, 中山昌喜, 河村優輔, 清水聖子, 中岡博史, 若井建志, 松尾恵太郎
2. 発表標題 臨床診断された痛風患者のみによる病型分類別のゲノムワイド関連解析と遺伝率
3. 学会等名 第34回日本疫学会学術集会
4. 発表年 2024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  
<http://ndmc-ipb.browse.jp/member.shtml>

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	関根 舞  (Sekine Mai)  (40881496)	東京薬科大学・薬学部・助教    (32659)	
研究分担者	豊田 優  (Toyoda Yu)  (80650340)	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・講師)    (82406)	
研究分担者	宮田 大資  (Miyata Hiroshi)  (90844415)	東京大学・医学部附属病院・助教    (12601)	

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		
ニュージーランド	Otago University		
米国	University of Alabama		



共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	Shanghai Jiao Tong University	Qingdao University		
その他の国・地域（台湾）	National University of Kaohsiung, Taiwan	Kaohsiung Medical University, Taiwan		