

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：82406

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670307

研究課題名(和文) 痛風遺伝子の分子遺伝疫学的解析によるパーキンソン病の新規予防因子の解明

研究課題名(英文) Investigation of novel protective factors for Parkinson's disease through molecular genetic-epidemiological analysis of the gout gene

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・医学教育部医学科専門課程・講師)

研究者番号：00528292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：詳細な臨床情報が活用可能な約100例の症例群と約100例の対照群のゲノムDNAの収集を実施し、パーキンソン病の遺伝疫学的研究の基盤となる研究リソースを構築した。更に、日本国内でも約500例以上のパーキンソン病の解析を出来る体制を確立した。また、痛風遺伝子ABCG2の病因変異(多型)とパーキンソン病の関連解析を進め、変異があると発症年齢が遅くなることを示した。これによりパーキンソン病の発症年齢に対する尿酸及び尿酸関連遺伝子変異の保護的作用が新たな視点で明らかになり、さらに血液・脳関門(BBB)にも局在するABCG2の新たな生理学的役割と病態生理学的な関与が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We collected genomic DNA from approximately 100 Parkinson's disease (PD) patients and 100 healthy controls with detailed clinical information, and constructed a resource for the basis of genetic epidemiological studies. Furthermore, we created the basis of researches which enables us to analyze more than 500 PD cases.

We then performed an analysis to investigate the association between the pathogenic mutation (variant) of ABCG2 (a gout gene) and PD. The dysfunctional variant significantly associated with the later PD onset, while it markedly associated with the earlier gout onset. This result revealed that ABCG2 dysfunction could have a significant neuroprotective effect for later onset of PD. Our findings also showed the physiological model and pathophysiological model with ABCG2 which locates in blood brain barrier (BBB).

研究分野：分子遺伝疫学

キーワード：パーキンソン病 遺伝疫学 痛風遺伝子 尿酸

1. 研究開始当初の背景

尿酸は神経系の疾患に関して保護的に働くことが報告されている。特に、高尿酸血症や痛風があると、パーキンソン病の発症年齢が高くなることが知られているが、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い。報告者(松尾)らは、「輸送体機能を指標とした分子遺伝疫学的解析」により ABCG2 遺伝子が尿酸排泄輸送体をコードし、痛風の主要病因遺伝子(以下、痛風遺伝子)であることをこれまでに報告した(Matsuo, et al. *Sci. Transl. Med.*, 2009)。さらに、高尿酸血症における新規の主要な発症メカニズムを発見し報告した(Ichida, Matsuo, et al. *Nat Commun.*, 2012)。

2. 研究の目的

パーキンソン病の多数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及び国際コンソーシアムの枠組みで実施することにより、「パーキンソン病の新規予防因子を解明」し、その予防医学への応用に資する成果を目指す。

3. 研究の方法

(1) パーキンソン病の遺伝学疫学的研究の基盤となる研究リソースの構築

本研究は、複数のリソースを適宜活用することができる有望な研究課題であることが大きな特徴の一つで、特に「分子機能に基づく分子遺伝疫学的解析」を適応可能な形で検体を収集し研究基盤を構築する。学内外複数の研究機関とも共同研究体制ができており、すでに 500 例以上のパーキンソン病症例サンプルの解析が可能な体制を整える。さらに、臨床情報が充実している 5,000 人以上の健康診断受診者のサンプルの他、約 50,000 人の健康診断データベースも利用可能な状態にある。防衛医大神経内科のパーキンソン病症例では、血清及び尿中尿酸値の情報も利用可能なゲノムサンプルを収集する。

(2) 痛風遺伝子 ABCG2 の病因変異(多型)とパーキンソン病の関連解析

これまでに報告してきた、ABCG2 の頻度の高い SNP の評価を少数例で予備的に実施して、最終的に上記の大規模な例数での解析により精度の高い発症リスクの算定を行う。

(3) 他の尿酸関連遺伝子を対象としたパーキンソン病の関連解析

これまでに同定している URAT1(Nature, 2002)や GLUT9(*Am J Hum Genet.*, 2008)などの尿酸トランスポーターを対象としたパーキンソン病の関連解析も(2)と同様に実施する。上記の研究を通して、パーキンソン病の新規の関連遺伝子の同定を目指す。また、報

告者は別途、痛風のゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施して、すでにゲノムワイド有意な SNP と遺伝子を複数見いだしている。本研究期間中に、さらに他の新規遺伝子も同定され、本研究における ABCG2 以外の対象遺伝子については、痛風の GWAS の成果を、論文が発表される前から活用できる状態にあり、国内外の他の研究室の追従を許さない形で、世界に先駆けた研究成果が上がることを期待できる。

(4) 国際パーキンソン病ゲノム分子疫学コンソーシアム(GEO-PD)での国際共同解析の提案と推進;(1)~(3)のような日本人のパーキンソン病を対象とした分子遺伝疫学的解析により、有意な尿酸関連遺伝子が同定された後は、日本の研究グループが主体となった形で GEO-PD(Genetic epidemiology of Parkinson's disease)での国際共同研究を提案して、人種間での影響力の違いを replication study などで検証する。後述のように、報告者らは GEO-PD のメンバーである国内の共同研究者とともに、GEO-PD の国際会議にも出席しており国際共同解析が提案できる立場にある。現在、GEO-PD は世界 26 개국から、パーキンソン病症例 41,988 例、正常コントロール 41,505 例のゲノムをすでに収集しており(<http://www.geopd.org/>)、国際的にも学術的にも価値の高い replication study とメタ解析の実施が可能である。

4. 研究成果

(1) パーキンソン病の遺伝学疫学的研究の基盤となる研究リソースの構築に関しては、詳細な臨床情報が活用可能な約 100 例の症例群と約 100 例の対照群のゲノム DNA の収集を実施した。更に、日本国内でも、約 500 例以上のパーキンソン病の解析を出来る体制を確立した。

(2) 痛風遺伝子 ABCG2 の病因変異(多型)とパーキンソン病の関連解析をすすめ、変異があると発症年齢が遅くなることを示した(図 1、図 2、Matsuo H, Tomiyama H, Satake T, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 302-306, 2015)。これによりパーキンソン病の発症年齢に対する尿酸及び尿酸関連遺伝子変異の保護的作用が新たな視点で明らかになり、さらに血液・脳関門(BBB)にも局在する ABCG2 の新たな生理学的役割と病態生理学的な関与が明らかになった(図 3)。

ABCG2 以外の尿酸関連遺伝子についてもパーキンソン病の発症年齢を含む臨床情報との関連について現在解析を進めている。

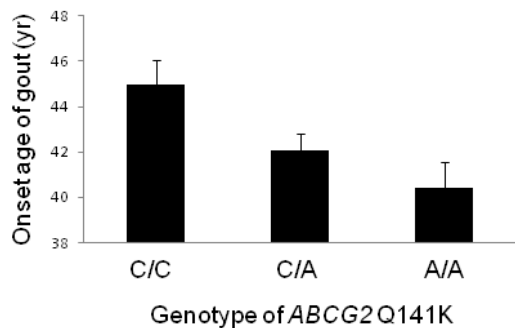


図1 . ABCG2 変異と痛風発症年齢の関係

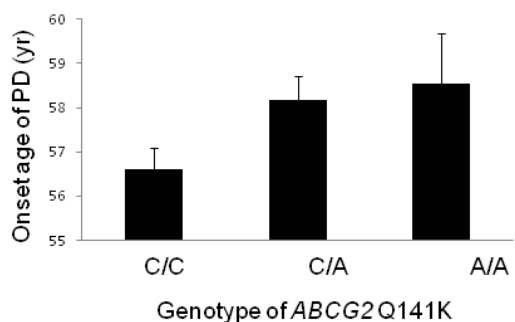


図2 . ABCG2 変異とパーキンソン病発症年齢の関係

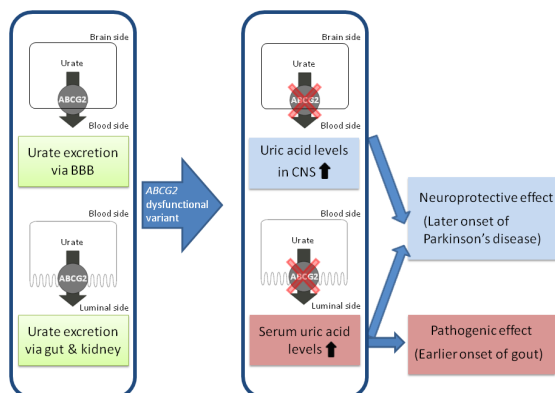


図3 . 痛風とパーキンソン病における、ABCG2 変異の対照的な作用

(3) パーキンソン病の新規予防因子の同定と個別化予防法の開発に資する研究

「3. 研究の方法」に示した、(1) ~ (4) の成果を総合して、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ことにより、新規の予防因子を明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

H. Matsuo, (38名略), N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple

risk loci and its association with clinical subtypes, *Ann Rheum Dis.*, 査読有, (epub ahead of print)

DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.

H. Matsuo, (15名略), N. Shinomiya, ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout., *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 査読有, 2, 2015, 302-306

DOI: 10.1002/acn3.167.

T. Chiba, H. Matsuo, (17名略), N. Shinomiya, NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout., *Arthritis Rheumatol*, 査読有, 67, 2015, 281-287

DOI: 10.1002/art.38884.

T. Chiba, H. Matsuo, (9名略), N. Shinomiya, Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study., *Hum. Cell*, 査読有, 28, 2015, 1-4

DOI: 10.1007/s13577-014-0103-1.

Y. Takada, H. Matsuo, (7名略), N. Shinomiya, Common variant of PDZK1, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout., *J. Rheumatol.*, 査読有, 2014, 41, 2330-2331

DOI: 10.3899/jrheum.

T. Takada, K. Ichida, H. Matsuo, (4名略), N. Shinomiya, H. Suzuki, ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 査読有, 33, 2014, 275-281

DOI: 10.1080/15257770.2013.854902.

M. Sakiyama, H. Matsuo, (7名略), N. Shinomiya, Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 29, 2014, 490-492.

DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041.

M. Sakiyama, H. Matsuo, (10名略), N. Shinomiya, Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility., *J. Rheumatol.*, 査読有, 41, 2014, 1395-1397

DOI: 10.3899/jrheum.131548.

A. Nakayama, H. Matsuo, (21名略), N. Shinomiya, Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact

on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors., Sci. Rep., 査読有, 4, 2014, 5227
DOI: 10.1038/srep05227.

〔学会発表〕(計4件)

H. Matsuo: Genetics of ABCG2 and its role in hyperuricemia and gout., European Crystal Network Workshop 2015, 2015.3.5, Paris (France)

千葉俊周: 腎尿酸排泄輸送体遺伝子 NPT1/SLC17A1 の機能獲得型変異は痛風発症に保護的に働く, 第48回日本痛風・核酸代謝学会, 2015.2.19, 京王プラザホテル(東京都・新宿区)

松尾洋孝: 痛風・高尿酸血症のリスク評価のための遺伝子マーカー, 第87回日本生化学会大会, 2015.10.18, 京都国際会館(京都府・京都市)

H. Matsuo: Urate transport disorders, The 12th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar, 2014.4.20, 神戸大学医学部シスメックスホール(兵庫県・神戸市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔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

(1) 研究代表者

松尾 洋孝 (MATSUO, Hirotaka)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・講師

研究者番号: 00528292

(2) 研究分担者

四ノ宮 成祥 (SHINOMIYA, Nariyoshi)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・教授

研究者番号: 40505260