

令和 5 年 6 月 24 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10522

研究課題名(和文)閉経前後における女性の血清尿酸値と遺伝子多型の関連

研究課題名(英文)An association between serum uric acid and genetic polymorphism among pre- and post-menopausal women

研究代表者

中島 宏(Nakashima, Hiroshi)

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・衛生学公衆衛生学・准教授)

研究者番号：80217710

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文): 日本多施設共同コホート研究から年齢、肥満、飲酒習慣等の生活習慣、閉経に係る状況、血清尿酸値のデータについて抽出した。ホルモン補充療法を行っている者は解析対象者から除外した。女性だけで約4,000名のデータセットとなった。

このデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行った。血清尿酸値に影響をあたえる各要因の偏回帰係数の大きさとその統計学的有意性に注目した。また、信頼区間を伴う人口寄与危険割合を計算した。現在、解析結果をもとに論文を執筆している。また、ABCG2以外に、モデルの精度向上に貢献する可能性がある遺伝子の遺伝子多型について検討可能なデータセットを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

閉経の状態を踏まえたABCG2遺伝子の多型と血清尿酸値について検討した報告は一件のみであり、Q141Kについてのみの検討である。閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにするため、閉経の状態を踏まえた女性における血清尿酸値のモデル作成を目的とした。Q126Xの情報も併せてABCG2の機能低下を評価し、閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにした。

女性では閉経後、血清尿酸値が上昇する。仮に50歳で閉経すると40年近い閉経後の人生を送ることとなる。健康寿命の延伸を考えた場合、閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにすることは、日常診療のみならず公衆衛生上も大変重要である。

研究成果の概要(英文): Data on age, obesity, life-styles such as drinking, menstrual status and serum uric acid level were obtained from J-MICC study. Subjects who were treated with hormone replacement therapy were excluded from analysis. Finally, we constructed data set containing around 4,000 of women.

Multiple linear regression was conducted with this data set. Special attention was paid to partial regression coefficient of factors influencing serum uric acid level. Population attributable fraction was calculated to know impact on the population and its 95% confidence interval was obtained with the bootstrap method. Results will be publicly available through a scientific meeting and publications.

Data set which could make accuracy of the model improved was also constructed. Data set contained information on polymorphism influencing serum uric acid level. Finally, we constructed data set containing around 4,000 of women. Analysis such as multiple linear regression is being conducted with this data set.

研究分野: 衛生学公衆衛生学

キーワード: 血清尿酸値 遺伝子多型 月経状況

1. 研究開始当初の背景

周知の如く、痛風は高尿酸血症を背景として発症してくる炎症性関節疾患である。痛風発作のエピソードは、患者にとって記憶に残るものとなるが、高尿酸血症は慢性腎臓病(以下、CKD)への発症・進展への関与が示唆されている。また、血清尿酸値は動脈硬化の進展への関与も考えられている。

血清尿酸値には性差が見られ、女性は男性に比べ低値をとるが、その機序として、エストロゲンや URAT1 を介して尿酸の再吸収を抑制しているためと考えられている。閉経により血清尿酸値は上昇するが、ホルモン環境の変化によるものが大きいものと思われる。

女性では血清尿酸値が 6mg/dl から動脈硬化の進展がみられる。平成 29 年簡易生命表によると女性の 0 歳平均余命は 87.26 歳となっている。仮に 50 歳で閉経すると 40 年近い閉経後の人生を送ることとなる。健康寿命の延伸を考えた場合、閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにすることは、日常診療のみならず公衆衛生上も大変重要である。

これまでに我々の研究グループでは、腎尿管で発現し、抗がん剤のトランスポーターとしても知られる *ABCG2/BCRP* 遺伝子の 2 つの多型 (Q141K および Q126X) が、機能低下や消失を起こすこと、Q141K および Q126X は同一の染色体上には存在せず、2 つの多型を調べることで、*ABCG2* の機能を予測できること、何らかの変異に係る健常者 vs. 痛風患者のオッズ比が 3 と、生活習慣病に係る遺伝子多型としては大きいこと、健常者でも約半数に変異が見られることを明らかにして来た (Sci Transl Med 2009; 1: 5ra11)。これらの多型は若年発症の痛風で一層重要であること (Sci Rep 2013; 3: 2014) 多型による機能低下は、尿酸値を規定する因子として知られている既知の生活習慣に比してエフェクトサイズが大きいこと、2 つの多型による何らかの機能低下の高血清尿酸症に対する人口寄与危険割合 (以下、PAF) は 29.2% であることを見出している (Sci Rep 2014; 4: 5227)。ただ、研究の中心は男性であり、女性については、*ABCG2* 遺伝子の多型と性差が血清尿酸値に及ぼす影響について比較検討した報告に留まっていた (Sci Rep 2014; 4: 5227)。

2. 研究の目的

女性においても閉経後は血清尿酸値が上昇することが知られている。閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにすることは、公衆衛生上も重要であることから、閉経の状態を踏まえた、女性における血清尿酸値のモデル、あるいは、閉経後の女性の血清尿酸値のモデルの作成が望まれる。*ABCG2* 遺伝子の Q141K および Q126X 多型が、肥満や飲酒といった既知の生活習慣に比してエフェクトサイズが大きいことから、モデルには、肥満や飲酒とともに *ABCG2* 遺伝子の多型に係る項が含まれるべきである。トランスポーター研究の視点からは、「女性の血清尿酸値における、閉経の状態を踏まえた *ABCG2* 遺伝子の多型の影響力はどの程度か。」は解明したい学術的「問い」であるが、モデルの作成により明らかにすることができる。なお、海外に目を転じて、閉経の状態を踏まえた *ABCG2* 遺伝子の多型と血清尿酸値について検討した報告は一件のみであり、Q141K についてのみの検討である (Am J Epidemiol 2013; 177: 923)。

関連した疑問点として、「閉経前後での血清尿酸値の上昇は *ABCG2* 遺伝子の多型に影響

されるか。」が挙げられる。多型によって血清尿酸値の上昇が異なるのであれば、多型を調べることによって、上昇のハイリスクグループが同定され、予め、閉経前から備えることが可能となる。Q141K の血清尿酸値への影響を検討した先行研究では、閉経前後で Q141K 多型によって血清尿酸値への影響が異なることが示唆されている。(Am J Epidemiol 2013; 177: 923)

われわれの研究グループでは、*ABCG2* 遺伝子の多型と性差が血清尿酸値に及ぼす影響について比較検討した報告はある。しかし、女性に限定し、閉経との関連を含めて行った研究はこれまでなかった。閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにするため、閉経の状態を踏まえた女性における血清尿酸値のモデル、あるいは、閉経後の女性の血清尿酸値のモデルを作成することを目的とした。この際、モデルには、肥満や飲酒とともに、Q141K や Q126X といった *ABCG2* 遺伝子の多型に係る項を含めた。Q141K と Q126X の情報を併せて *ABCG2* の機能低下を評価した上で、閉経後の女性の血清尿酸値を規定する要因を明らかにした。モデルの作成を通じて、女性の血清尿酸値における、閉経の状態を踏まえた *ABCG2* 遺伝子多型の影響力はどの程度か、についても検討した。

3. 研究の方法

われわれの研究グループでは、これまで、日本多施設共同コホート研究（以下、J-MICC study）の支援を仰いで研究を行ってきた。J-MICC study は、全国の 16 の地域・施設において 10 万人の対象者を集め、20 年にわたって健康状況を追跡し、「どのような人がどのような環境の下でどのような病気になりやすいかを調べる。」研究であり、生活習慣のほか、遺伝子多型についても検討される。通常、閉経に係る情報は得難いが、J-MICC study では、ホルモン補充療法の状況を含めた閉経に係る詳細な情報が収集されている。そこで、本研究では、これらの情報を活用した。

J-MICC study の支援を得て、第 1 回調査のデータを用い、まず、時間断面研究を行うことを目指した。最初に、解析に用いるデータセットを整備することに注力した。第 1 回調査のデータから年齢、肥満、飲酒習慣等の生活習慣、閉経に係る状況（閉経前・更年期・閉経後）血清尿酸値について抽出した。このようにして年齢、肥満の状況、飲酒習慣、遺伝子多型に係る情報、閉経に係る状況、血清尿酸値が含まれるデータセットを整備した。当初、1 サイトでデータセットの構築を開始したが、最終的に、J-MICC study に含まれるもうひとつのサイトを追加した。両者では背景の違いを反映して、飲酒率も異なっていた。研究の外的妥当性を高めるには、追加は妥当な判断であった。データセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を開始した。なお、先行研究では、閉経前後で Q141K 多型による血清尿酸値への影響が異なることが示唆されているので、閉経の状況と *ABCG2* 遺伝子多型とが血清尿酸値に及ぼす交互作用について検討した。なお、追加のサイトでは遺伝子多型の情報がない者が少なくなく、課題であった。

当初、1 サイトでデータセットの構築を始めたが、J-MICC study のもうひとつのサイトを追加できる運びとなった。ただし、データセット作成元の 2 サイトのうち、片方のサイトでは *ABCG2* 多型に係る遺伝子多型の情報を欠く者が多くみられた。そこで、タイピング未

実施の者に対して、多型を同定することで、研究対象者の数を増やした。引き続きデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行った。年齢、肥満、飲酒、遺伝子多型、閉経の状況を要因とする血清尿酸値を規定するモデルを作成し、各項の係数の有意性により、血清尿酸値と共変量との関連を検討した。また、血清尿酸値が高値となることに対して、遺伝子多型を含む各要因が占める割合について明らかにするため、信頼区間の情報を伴う形で PAF を提示することも考慮した。各要因の公衆衛生学的意味を知るには PAF についての知見も重要であることから、ABCG2 の機能低下を含む各要因の PAF について計算した。さらに、Bootstrap 法を用いて PAF の 95% 信頼区間を計算した。また、ABCG2 以外に、女性における血清尿酸値のモデルの精度向上に貢献する可能性があり、多型を同定して統計学的検討を行うべき遺伝子の検討を行った。

J-MICC study 調査データから年齢、肥満、飲酒習慣等の生活習慣、閉経に係る状況、血清尿酸値について抽出したが、ホルモン補充療法の情報を利用し、補充療法を行っている者を解析対象者から除外した。どのような対象者を除外すべきか、グループ内で精査を重ね、その結果を反映してデータセットに修正を加えた。

このデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行った。血清尿酸値に影響をあたえる各要因の偏回帰係数の大きさとその統計学的有意性に注目した。また、信頼区間の情報を伴う形で PAF を提示することを目的として、PAF と Bootstrap 法による 95% 信頼区間を計算した。さらに閉経の状況と ABCG2 遺伝子多型とが血清尿酸値に及ぼす交互作用について検討した。

また、ABCG2 以外に、モデルの精度向上に貢献する可能性がある遺伝子の遺伝子多型について検討可能なデータセットを構築した。ABCG2 同様、片方のサイトで遺伝子多型の情報が少なかったため、タイピング未実施の者に対して、多型を同定することで、研究対象者の数を増やした。

4. 研究成果

J-MICC study の支援を得て、J-MICC study の第 1 回調査のデータを用い、まず、解析に用いるデータセットを整備することに注力した。第 1 回調査のデータから年齢、肥満、飲酒習慣等の生活習慣、閉経に係る状況（閉経前・更年期・閉経後）、血清尿酸値について抽出した。このようにして年齢、肥満の状況、飲酒習慣、遺伝子多型に係る情報、閉経に係る状況、血清尿酸値が含まれるデータセットを整備した。当初、1 サイトでデータセットの構築を開始したが、最終的に、J-MICC study に含まれるもうひとつのサイトを追加した。両者では背景の違いを反映して、飲酒率も異なっていた。研究の外的妥当性を高めるには、追加は妥当な判断であった。

当初、1 サイトでデータセットの構築を始めたが、J-MICC study のもうひとつのサイトを追加できる運びとなった。ただし、データセット作成元の 2 サイトのうち、片方のサイトでは ABCG2 多型に係る遺伝子多型の情報を欠く者が多くみられた。そこで、タイピング未実施の者に対して、多型を同定することで、研究対象者の数を増やした。引き続きデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行った。年齢、肥満、飲酒、遺伝子

多型、閉経の状況を要因とする血清尿酸値を規定するモデルを作成し、各項の係数の有意性により、血清尿酸値と共変量との関連を検討した。また、血清尿酸値が高値となることに対して、遺伝子多型を含む各要因が占める割合について明らかにするため、信頼区間の情報を伴う形で PAF を提示することも考慮した。各要因の公衆衛生学的意味を知るには PAF についての知見も重要であることから、*ABCG2* の機能低下を含む各要因の PAF について計算した。さらに、Bootstrap 法を用いて PAF の 95% 信頼区間を計算した。また、*ABCG2* 以外に、女性における血清尿酸値のモデルの精度向上に貢献する可能性があり、多型を同定して統計学的検討を行うべき遺伝子の検討を行った。

J-MICC study 調査データから年齢、肥満、飲酒習慣等の生活習慣、閉経に係る状況、血清尿酸値について抽出したが、ホルモン補充療法の情報を利用し、補充療法を行っている者を解析対象者から除外した。どのような対象者を除外すべきか、グループ内で精査を重ね、その結果を反映してデータセットに修正を加えた。女性だけで約 4,000 名、男女合わせると約 9,000 名のデータセットとなった。

このデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行った。血清尿酸値に影響をあたえる各要因の偏回帰係数の大きさとその統計学的有意性に注目した。また、信頼区間の情報を伴う形で PAF を提示することを目的として、PAF と Bootstrap 法による 95% 信頼区間を計算した。さらに閉経の状況と *ABCG2* 遺伝子多型とが血清尿酸値に及ぼす交互作用について検討した。成果は学会発表や論文の形で公表する予定である。現在、解析結果をもとに論文を執筆している。また、本課題からの派生研究として、*ABCG2* 遺伝子多型を踏まえた保健指導についての論文も作成中である。

また、*ABCG2* 以外に、モデルの精度向上に貢献する可能性がある遺伝子の遺伝子多型について検討可能なデータセットを構築した。*URAT1* および *GLUT9* の遺伝子多型が妥当と考えられ、多型について情報を拡充し、解析用のデータセットを構築した。*ABCG2* 同様、片方のサイトで遺伝子多型の情報が少なかったため、タイピング未実施の者に対して、多型を同定することで、研究対象者の数を増やした。こちらも女性だけで約 4,000 名、男女合わせると約 9,000 名のデータセットとなった。このデータセットを用いて、重回帰分析等の多変量解析により解析を行っている。血清尿酸値に影響をあたえる各要因の偏回帰係数の大きさとその統計学的有意性に注目している。*ABCG2* 以外に、モデルの精度向上に貢献する可能性がある遺伝子の遺伝子多型についても、解析が終了したところで、成果を学会発表や論文の形で公表する予定である。

J-MICC study では、5 年の間隔をおいて 2 回目の調査を行っている。研究計画で述べた「対象者が 2 回の調査の間に閉経を経験していれば、同一人物について血清尿酸値の差を取り、多型との関連を検討することが可能である。」については、その実施について検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 | 四ノ宮 成祥 (Shinomiya Nariyoshi) (40505260) | 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 (82406) | |
| 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・教授 (82406) | |
| 研究分担者 | 岩澤 聡子 (Iwasawa Satoko) (10570369) | 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・衛生学公衆衛生学・講師 (82406) | |
| 研究分担者 | 鈴木 聡子 (Suzuki Satoko) (30821780) | 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・衛生学公衆衛生学・助教 (82406) | |
| 研究分担者 | 中山 昌喜 (Nakayama Akiyoshi) (50876000) | 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 (82406) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|