

# 論文内容要旨

## 論文題目

The association between genotypes of urate transporter-1, serum uric acid, and mortality in the community-based population: the Yamagata (Takahata) Study

一般住民における URAT1 の遺伝子型、血清尿酸値、死亡率の関係：山形(高島)研究

責任講座： 内科学第一講座

氏 名： 近 壮一郎

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】近年、高尿酸血症は心血管疾患、慢性腎臓病、早期死亡のリスクファクターでありメタボリック症候群や高血圧などとも関係していることが知られるようになった。血清尿酸値は食事や運動といった生活習慣などの環境因子に加え、遺伝的素因の影響を強く受けるとされている。尿酸の細胞内外の輸送にかかわる尿酸トランスポーターの一つである URAT1 は尿細管における尿酸の再吸収により高尿酸血症の発症に関与している。URAT1 の機能はいくつかの一塩基多型(SNP)によって制御されており、SNP と高尿酸血症、血清尿酸値との関連が以前より報告されている。前述の内容を踏まえると URAT1 の遺伝子型が死亡率と関連する可能性があるが、明らかにはされていない。本研究は URAT1 の遺伝的素因と一般住民の死亡率との関係を調査した。

【方法】本研究は山形県高島町の地域健康診断に参加した 40 歳以上の住民を対象とした。本研究に登録された 1596 人(男性 45%、平均年齢 61 歳)を 7 年間追跡し、URAT1 をコードする SLC22A12 遺伝子における SNP(rs505802、rs475688、rs476037)の遺伝子型と死亡率との関係を調査した。

【結果】観察期間中に 1596 人中 51 人が死亡した。rs505802 の遺伝子型 GG 及び遺伝子型 AG+AA におけるベースライン時の血清尿酸値はそれぞれ  $5.1 \pm 1.3$  mg/dL、 $5.0 \pm 1.5$  mg/dL であった。本研究にて調査した 3 つの SNP の間には強い連鎖不平衡の関係はみられなかった。Kaplan-Meier 解析では、有意差は認めなかったが、rs505802 の遺伝子型 GG が遺伝子型 AG+AA と比較し死亡率が高い傾向にあった( $P=0.09$ )。年齢、性別、併存症、腎機能、尿蛋白で調整した Cox 比例ハザード解析モデルでは遺伝子型 GG は遺伝子型 AG+AA と比較し有意に高死亡率と関係していた(ハザード比(HR) 2.19、95%信頼区間(CI) 1.07-5.06)。さらに、前述の交絡因子に血清尿酸値を加え調整したモデルでも有意な関連性は保たれた(HR 2.16、95%CI 1.05-5.00)。

【考察】本研究では一般住民において、SLC22A12 遺伝子の SNP rs505802 遺伝子多型と死亡率との間に有意な独立した関係があることが示された。さらにこの関係は血清尿酸値で補正しても独立性が保たれ、遺伝子多型が血清尿酸値に依存しない機序で死亡に関与することが示唆される。URAT1 は尿細管上皮のみならず、血管内皮細胞や脂肪細胞などにも発現しており、細胞内に尿酸が取り込まれることで酸化ストレスや肥満、メタボリック症候群を引き起こすと考えられている。このような機序で死亡に関与する可能性がある。

【結語】本研究は URAT1 の遺伝子多型が日本人の一般住民において死亡率と独立して関係していることを明らかにした。この関係は血清尿酸値に依存しない機序による可能性がある。

令和 元年 12 月 25 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 近 壮一朗

論文題目： The association between genotypes of urate transporter-1, Serum uric acid, and mortality in the community-based population: the Yamagata (Takahata) study

一般市民における URAT1 の遺伝子型、血清尿酸値、死亡率の関係:山形（高島）研究

審査委員：主審査委員 大谷 浩一



副審査委員

大谷 順孝



副審査委員

中島 修



審査終了日：令和 元年 12 月 23 日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

高尿酸血症は心血管疾患、慢性腎臓病、早期死亡などの危険因子であり、また、メタボリック症候群や高血圧などにも関係する。尿酸トランスポーターの一つである URAT1 は尿細管における尿酸の再吸収を調整するが、URAT1 の遺伝子多型が高尿酸血症や血清尿酸値と関連するとの報告がみられる。これらの所見を合わせると、URAT1 の遺伝子多型が死亡率と関係する可能性が考えられる。したがって、申請者は URAT1 の遺伝子多型と一般住民の死亡率との関係について研究を行った。

本研究の対象は、山形県高島町の地域健康診断に参加した 40 歳以上の住民 1596 人であった。これらの対象を 7 年間にわたり追跡調査し、URAT1 をコードする SLC22A12 遺伝子の rs505802 を含む 3 つの SNP の遺伝子型と死亡率との関係を検討した。

結果として、まず、観察期間中に 51 人が死亡した。次に、最も有意な結果が得られた SNP、rs505802 の遺伝子型を GG あるいは AG+AA の 2 群に分けて死亡率との関係を解析した。その結果、年齢、性別、併存症、腎機能、尿蛋白で調整した Cox 比例ハザード解析モデルで、遺伝子型 GG は AG+AA と比較し有意に死亡率と関係していた。さらに、前述の交絡因子に加えて血清尿酸値で調整したモデルにおいても有意な関係は保たれていた。

以上の結果から申請者は、SLC22A12 遺伝子の SNP、rs505802 の遺伝子型が一般住民の死亡率と関係すると考えた。さらに血清尿酸値で補正してもこの関係が見られたことから、この遺伝子多型が血管内皮細胞や脂肪細胞に尿酸が取り込まれる過程に影響して、酸化ストレス、肥満、メタボリック症候群を引き起こす可能性があると考えた。

本審査会は、本研究が厳密なプロトコールと手技に基づいて行われ、得られた結果は明確であり、これに対する申請者の考察も妥当であると評価した。したがって、本審査会は本論文が学位論文に十分値すると結論した。