

皆様にご協力いただいた東京大学 22q 研究事務局の研究が、論文として公開されましたので、ご報告させていただきます。

22q11.2 欠失症候群のある人の尿メタボロームの特徴

研究の概要

- ・22q11.2 欠失症候群のある人 10 名と、ない人 10 名の尿に含まれる代謝物を比較しました。
- ・質量分析という方法を使って、尿に含まれる約 200 種類の代謝物を比較したところ、22q11.2 欠失症候群のある人に特徴的な傾向がありました。
- ・22q11.2 欠失症候群のある人では、腸内細菌のバランスが変化している可能性が間接的に示されました。
- ・血液を使った先行研究で指摘されていたミトコンドリアの働きの変化は、今回の尿を用いた研究においてもその可能性が示されました。

研究の背景

私たちの体の中にはタンパク質のような大きな物質だけでなく、アミノ酸や糖などの小さな物質も多く存在しています。そういった小さな物質の総体（すべて）を「メタボローム」と呼びます。22q11.2 欠失症候群のある人のメタボロームについてのこれまでの研究は、血液を使った研究に限られており、尿を使った研究はありませんでした。

尿の検査は血液検査と比べて、痛みがないので、尿の検査で病気や症状のことがわかるようになると便利です。また血液には成分を一定にしようという働き（ホメオスタシス）が存在していますが、不要なものを排出する尿にはそれがありません。そのため、血液ではみられない変化が尿ではみられる可能性があります。

私たちは、病気の理解が進むことで、痛みのない検査の開発や新しい治療につながることを期待して、22q11.2 欠失症候群のある人の尿のメタボロームを解析しました。

手法と結果

- ・22q11.2 欠失症候群のある人 10 名と、ない人 10 名に研究に参加していただき、尿をいただきました。
- ・「液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析計（LC-TOFMS）」と「キャピラリー電気泳動飛行時間型質量分析計（CE-TOFMS）」という 2 つの装置を使って、研究に参加していただいた皆さんの尿を分析しました。

・2つの装置で分析した結果、約200種類の物質について、尿に含まれている物質の量を比べることができました。

・主成分分析という方法でデータ全体を比べたところ、22q11.2 欠失症候群のある人とない人では尿のメタボロームに違いがある傾向がみられました。

・一つ一つの代謝物についてウィルコクソンの順位和検定という方法で比べたところ、約200種類の物質のうち10種類で、22q11.2 欠失症候群のある人とない人で尿に含まれている量が異なる傾向にありました。

・22q11.2 欠失症候群のある人とない人で尿中の量が異なった物質の多くは、腸内細菌の働きと関連していました。具体的には、*p*-クレゾール硫酸、*p*-クレゾールグルクロン酸抱合体、トリメチルアミン-*N*-オキシド（TMAO）といった物質が22q11.2 欠失症候群のある人の尿では増えており、これらの物質は尿毒症毒素として知られるものでした。また小腸の機能を反映するとされるシトルリンが、22q11.2 欠失症候群のある人の尿では減少していました。

・ミトコンドリアの働きが低下している時に増えるとされる 2-ヒドロキシグルタル酸が22q11.2 欠失症候群のある人の尿では増えていました。これは血液を使った先行研究と同じ結果でした。

今後に向けて

22q11.2 欠失症候群のある人とない人で、尿のメタボロームに異なる傾向がみられたことは、今後、尿に注目することで、より簡単で痛みのない検査ができる可能性を示しています。

これまでに22q11.2 欠失症候群のある人では機能性胃腸障害（目で見てわかる異常がないのに胃腸の調子が悪いこと）を持つ人が多いことがわかっていました。またマウスを使った動物実験で、小腸の一部で腸内細菌のバランスに変化があることがわかっていました。今回の私たちの研究は、22q11.2 欠失症候群のある人で実際に腸内細菌のバランスが変化している可能性を示すものでした。また今回みられたシトルリンの低下は、22q11.2 欠失症候群のある人で実際に腸の働きが低下している可能性を示すものでした。今回みられた変化は、自閉スペクトラム症を持つ人にみられる変化とよく似た結果でした。自閉スペクトラム症では腸と脳の相互作用（脳腸相関）があることが知られていますが、22q11.2 欠失症候群のある人でも同様の現象が今後みつかるかもしれません。また腸内細菌に注目した治療がみつかるかもしれません。

ミトコンドリア機能との関連が指摘されている物質（2-ヒドロキシグルタル酸）について、血液で知られていたことと同様の変化が尿でも確認できました。このことは22q11.2 欠失症候群とミトコンドリアの働きが関係するというこれまでの説を補強する結果であり、また2-ヒドロキシグルタル酸という物質の重要性をより確かなものに

する結果であると言えます。

ただし、今回の研究は小規模な研究なので緩やかな基準（FDR $q < 0.20$ ）を使っています。今回の研究でみえてきたことを確かめるためには、今後より大規模な研究をしたり、特定の物質に注目した実験をして検証したりすることが必要です。

謝辞

貴重なお時間を使って研究にご参加いただいた皆様、また日々ご尽力いただいている 22 HEART CLUB の皆様のご協力に、心より感謝申し上げます。

.....

論文のタイトル：Urinary metabolomic profiling in 22q11.2 deletion syndrome reveals microbial and mitochondrial signatures related to autism and psychosis risk (『22q11.2 欠失症候群の尿メタボロームプロファイリングにより、自閉症および精神病リスクに関連する微生物およびミトコンドリアの特徴が明らかになった』)

著者：Takuto Minami, Tempei Ikegame, Miho Tanaka, Eureka Kumagai, Akiko Kanehara, Ryo Morishima, Yousuke Kumakura, Noriko Okochi, Junko Hamada, Tomoko Ogawa, Hidetaka Tamune, Yukiko Kano, Seiichiro Jinde, Kiyoto Kasai

DOI : <https://doi.org/10.1002/pcn5.70261>

(どなたでもリンク先から論文を読むことができます。)

文責：南拓人（東京大学 22q 研究事務局 22q.research@gmail.com）

2025 年 12 月 18 日 作成