

201024259A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

腎性低尿酸血症の全国的実態把握

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 四ノ宮 成祥

平成 23 (2011) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

腎性低尿酸血症の全国的実態把握

平成 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 四ノ宮 成祥

平成 23 (2011) 年 5 月

目次

構成員名簿

総括研究報告

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行物・別刷

講演会・学会発表

構成員名簿（平成 22 年度） 腎性低尿酸血症の全国の実態把握研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	四ノ宮成祥	防衛医科大学校 分子生体制御学講座	教 授
研究分担者	松尾洋孝	防衛医科大学校 分子生体制御学講座	講 師
	池脇克則	防衛医科大学校 内科学講座	教 授
	高田龍平	東京大学医学部附属病院 薬剤部	助 教
	市田公美	東京薬科大学 病態生理学講座	教 授
	中村好宏	防衛医科大学校 数学研究室	准教授
研究協力者	細谷龍男	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科学講座	教 授
	浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学	教 授
	野々山恵章	防衛医科大学校 小児科学講座	教 授

平成 22 年度総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

腎性低尿酸血症の全国の実態把握

研究代表者 四ノ宮 成祥（防衛医科大学校・分子生体制御学講座・教授）

研究要旨

腎性低尿酸血症は、近位尿細管における尿酸の再吸収不全に起因する尿酸輸送体病である。本疾患は、尿路結石のほか、重篤な運動後急性腎不全を引き起こすにも関わらず、病名の認知度も低いことから、正確な実態は把握されておらず、多くの例で合併症を含めて適切に診断、治療を受けていないのが現状である。そのため、本疾患の分子病態を明らかにして、合併症の効果的な予防法を確立するとともに、本疾患に関する医学的知識の普及を図る必要性が指摘されている。我々は、腎性低尿酸血症の2つの病因遺伝子の同定に成功している。その報告に基づき、腎性低尿酸血症は、尿酸トランスポーターである Urate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子の異常による腎性低尿酸血症1型(Enomoto et al., *Nature*, 2002; 417: 447-452)と、Glucose transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) 遺伝子の異常による腎性低尿酸血症2型(Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008; 83: 744-51)に分類されるようになった。さらに、我々の研究により、1型・2型以外の存在、すなわち3型（分類不能型）の存在が明らかとなってきた。我々の研究グループは、本疾患に関して国内外でも最大規模の症例数を有するのみならず、本疾患の解析における十分な経験、知識と技術を有しており、独創的な研究を行ってきた。既に合計 210 例の低尿酸血症例について解析の目処がたっており、現在、さらに症例を追加した解析が進行中である。これらの症例の解析により、*GLUT9*の新規の病因遺伝子変異が見いだされた。さらに、複数の大規模健康診断のサンプルセットを利用することにより、22 年度中に 5,019 例の健診サンプルの収集と解析を終え、尿酸輸送体遺伝子における重要な遺伝子変異や多型について頻度解析が実施できた。また、23 年度以降に予定している 10,000 例以上の健診サンプルの収集と解析についても準備が整った。腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析により、低尿酸血症のみならず、高尿酸血症や痛風の有望な治療標的分子の病態生理学的意義も明らかとなり、尿酸関連疾患の診断や治療に資する成果が得られた。本研究により、重篤な合併症を含む臨床データの解析や1型と2型の鑑別法の検討など、これまでは十分に検討されてこなかった分野の解析が飛躍的に進展することが期待できる。また、詳細な保因者数の検討、及び無症候性低尿酸血症の実態把握が可能となる。さらに、疾患情報の集積や診断方法の確立のみならず、医療従事者や患者への効果的な啓蒙などを通じて、本疾患の重篤な合併症である運動後急性腎不全の効果的な予防法の開発が期待できる。

研究分担者

松尾洋孝 防衛医科大学校 講師
池脇克則 防衛医科大学校 教授

高田龍平 東京大学 助教
市田公美 東京薬科大学 教授
中村好宏 防衛医科大学校 准教授

研究協力者

細谷龍男 東京慈恵会医科大学 教授
浜島信之 名古屋大学 教授
野々山恵章 防衛医科大学校 教授

A. 研究目的

本研究は、腎性低尿酸血症について全国からの症例収集と複数の大規模健康診断データの活用により、本疾患に関する情報を集積し、診断基準を確立することを目的とする。

腎性低尿酸血症は、近位尿細管における尿酸の再吸収不全に起因する尿酸輸送体病である。合併症である重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて発見されることが多く、病名の認知度も低い。そのため、正確な実態は把握されておらず、多くの例で合併症を含めて適切に診断、治療がなされていないのが現状である。我々は、その腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子が、*URAT1* 遺伝子であることをこれまでに報告していたが (Enomoto et al., *Nature*, 2002; 417: 447-452)、一方で *URAT1* 遺伝子に異常のない腎性低尿酸血症の症例も存在することから *URAT1* 遺伝子以外の病因遺伝子があることが予測されていた。その後、我々は第2の病因遺伝子として、*GLUT9* 遺伝子を同定し (Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008; 83: 744-51)、腎性低尿酸血症2型という名称が付与された。2型の遺伝子変異は、尿酸輸送能に甚大な影響を与えたが、その頻度は極めて稀であることが分かった。このような希少疾患の原因遺伝子を同定するために、2

万人以上の自衛隊員を対象とした大規模健康診断データベースを活用した低尿酸血症の症例のスクリーニングを行い、上記の病因遺伝子の解明と分子機構の解明に結びつけることができた。我々の解析によって、腎性低尿酸血症の症例においては、1型にも2型にも属さない分類不能型(3型)も存在することも分かり、それぞれにおける分子機構の解明とそれに基づく予防法の開発が必要とされている。

我々は、腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子を世界に先駆けて同定し、さらに、国内外でも有数の低尿酸血症の症例数を誇っている。また、抽出された遺伝子変異の病態生理学的な評価に必要な、尿酸輸送機能の解析についても、共同研究体制を整備してきた。このように、国内外でも類を見ない規模での独創的な解析が可能な状況となっており、本研究により診断基準の確立に向けた検討が可能である。さらに、複数の大規模健康診断のサンプルセットにもアプローチ可能な状況となっている。本研究では、詳細な保因者数の検討、及び無症候性低尿酸血症の実態把握のための解析も併せて実施した。

B. 研究方法

腎性低尿酸血症は、その合併症である重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて発見されることが多く、病名の認知度も低いこと

から、患者数や保因者を含めた実態は未だ解明されていない疾患である。

また、これまでの我々の研究から、大規模な健康診断データベースの解析が、腎性低尿酸血症を含む尿酸関連疾患の症例の集積に有効であることが分かっている。

本研究では、これまでの研究で得られた経験と技術を活かして、下記の1)から3)の項目を実施した。これにより、腎性低尿酸血症1型、2型における全国的な実態を把握し、疾患情報の十分な集積を行うとともに、診断基準の確立に向けた調査研究を行った。

1) 全国からの症例収集について

無症候性低尿酸血症症例については、健康診断受診者を対象に、静岡県浜松地区で5,019例、北海道八雲地区で約600例(名古屋大学医学部・予防医学、浜島信之教授との共同研究)を収集した。さらに、自衛隊員の健康診断データを中心に計21,060例を収集した(担当;防衛医大 四ノ宮・松尾)。また、症候性低尿酸血症症例の収集については、防衛医大病院、慈恵医大病院や全国の自衛隊病院などを受診した症例から収集を進めるとともに、海外からの解析依頼サンプルについても検討し、国内外の症例の収集に努めた(担当;防衛医大 池脇・松尾、慈恵医大 市田)。これらの結果として、低尿酸血症210例の症例を最終的に収集した。

2) 臨床遺伝疫学的解析について

前項で集積された症例に対し、被験者からの同意を得た後に、臨床データを収集するとともに(担当;防衛医大 池脇・松尾、慈恵医大 市田)、尿酸トランスポーター等の病因遺伝子について遺伝子解析を行った(担当;防衛医大 松尾・中村、慈恵医大 市田)。

特に、ゲノム解析においては、直接シーケンス法のみでなく、ハイスループットな多型タイピングの方法についても開発し、迅速かつ低コストでの診断を可能とするための解析系を確立した(担当;防衛医大 四ノ宮・松尾)。さらに、従来型シーケンサーと次世代シーケンサーを併用した遺伝子解析を実施して、新規の病因変異や新規病因遺伝子の同定を目指した解析を実施中である。新たに同定した候補病因変異については、変異体の輸送機能の解析を実施した(担当;東大 高田)。

3) 分子病態の解明と診断基準の確立

前項までの検体データや遺伝子情報に基づき、低尿酸血症の分子病態の解明及び診断基準の確立を目指した。本疾患に関するこれまでの解析では、1型と2型の鑑別方法は患者にとって負担の大きい薬物負荷試験のみが有効であるとされていたことから、その他の鑑別法の可能性について検討した(担当;防衛医大 四ノ宮・松尾、慈恵医大 市田、東大 高田)。

(倫理面への配慮)

1) ヘルシンキ宣言及び倫理指針の遵守

本研究はヘルシンキ宣言（2000年英国エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号」を遵守して実施した。また、文科省及び厚労省が策定した「疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）」を遵守して実施した。この臨床研究の背景となる、低尿酸血症症例における臨床遺伝学的解析や臨床データの解析については、関連する全ての研究実施機関における倫理委員会の承認を得た。さらに、健康診断データベースを用いた疫学的研究についても、研究実施機関における倫理委員会の承認を得ており、本研究実施における倫理面への配慮は十分に整っていた。このような環境下、研究がスムーズに実施できる体制にあった。

2) 試験倫理審査委員会による審査・承認

本研究は予め関連する研究の実施計画書の内容、試験責任医師及び研究分担者の的確性等について倫理審査委員会により審査を受け、承認を得てから実施した。

C. 結果

1) 全国からの症例収集

無症候性低尿酸血症症例の収集と頻度解析のために、静岡県浜松地区の

健診サンプル5,019例について、健診データの解析とゲノム解析を実施した。北海道八雲地区での570例については、詳細な健診データとゲノムサンプルのほか、追加解析に備えて、血清と尿サンプルを収集した。自衛隊員の健康診断については、21,060例の健診データの収集を行った。また、症候性低尿酸血症症例の収集については、国内外の症例の臨床データとゲノムサンプルの収集に努めた。これらの結果として、目標通り低尿酸血症210例の症例を収集し、解析を開始することができた。

2) 臨床遺伝疫学的解析

前項で集積された症例に対し、被験者の同意を得た後に、まず健診サンプル5,019例について低尿酸血症の頻度解析を実施した（表1）。血清尿酸値1.0 mg/dl以下の症例が0.12%認められ、尿酸値2.0 mg/dl以下の症例は0.18%、3.0 mg/dl以下の症例は2.51%であった。

この5,019例の健診サンプルを用いて、尿酸値の調節に関わる3つの尿酸トランスポーター遺伝子(*URAT1*, *GLUT9*, *ABCG2*)について、遺伝子変

表1 健診受検者5,019人(日本人)における低尿酸血症の頻度

尿酸値 (mg/dl)	人数	累積人数	相対頻度 (%)	累積相対頻度 (%)
0.0-1.0	6	6	0.12	0.12
1.1-2.0	3	9	0.06	0.18
2.1-3.0	117	126	2.33	2.51
3.1-	4893	5019	97.49	100.00

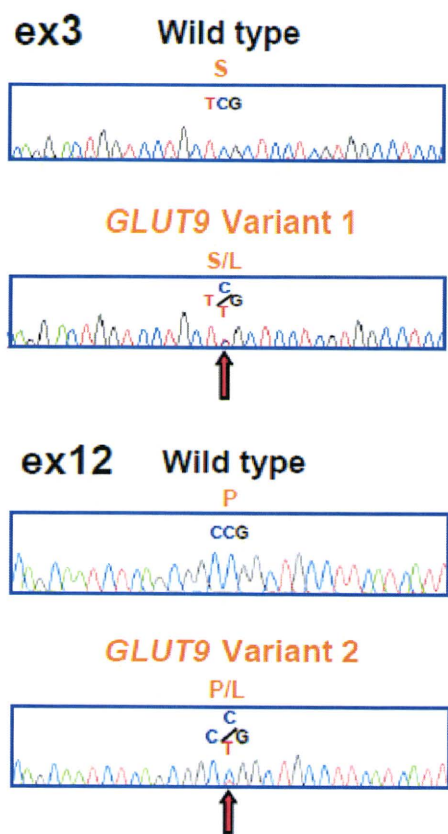


図 1. 本研究で同定された *GLUT9* 遺伝子の新規ミスセンス変異 (論文投稿準備中)

異(SNP)の解析を実施した (論文発表; 原著論文 2,3、あるいは論文投稿準備中)。また、国内外での医療施設との共同研究として腎性低尿酸血症の遺伝子解析をさらに進めている。これらの解析により見いだした新規の遺伝子変異(図 1)について、分子機能解析を含めて検証を実施している (論文投稿準備中)。また、*GLUT9/SLC2A9* の新規ホモ変異の同定についても成功し報告した (原著論文 1)。その他、従来型シーケンサーと次世代シーケンサーを併用した遺伝子解析が進行中である。本解析については、す

で、候補遺伝子を解析するためのアレイの設計を終えており、まもなく解析結果がでる見込みである。

また、これまでの解析で、「病因遺伝子が未だに同定されていない腎性低尿酸血症」(3型と呼称)の症例が約 20 例収集されており、これらの貴重な症例について、次世代シーケンサーを用いた解析を実施し、候補となる遺伝子の検索を進めている。

以上を総合すると、腎性低尿酸血症 3 型の新規病因遺伝子の同定が期待できる状況にある。

3) 分子病態解明及び診断基準の確立

国内外の低尿酸血症の症例解析から得られた新規病因変異の候補については、変異体の作成を進めて分子機能解析を実施中である。最近認められた新規ミスセンス変異の例を図 1 に示す。このような病因解析に有望な候補遺伝子変異部位について、随時、分子機能の検証を行い、腎性低尿酸血症の病態と関連する変異の同定を実施中である (論文投稿準備中)。

これまでの研究において尿酸の再吸収や排泄に関わる遺伝子の同定に成功していたが、最近、新たな候補遺伝子がみつき、尿酸動態に影響を及ぼす変異についても明らかとなってきた。この候補遺伝子についても、遺伝子解析と分子機能解析の両面での検証を含めて解析を終えており、論文投稿準備中である。

これまでの我々の解析では、腎性低尿酸血症 1 型と 2 型の鑑別は患者に

とって負担となる薬物負荷試験のみが有効な方法であることから、簡易的な遺伝子解析法を含めた他の鑑別法の開発が必要と考えている。その可能性についても現在検討を進めている。

腎性低尿酸血症の診断基準については、血清尿酸値による重度、中等度、軽度の3つに分類を基本として検討している。さらに、合併症の既往歴の有無や遺伝子解析の結果を参考に組み入れる基準を検討している。本研究事業は、23年度から新たに2年間実施されることとなったため、さらなる症例収集と、臨床情報及び病因遺伝子別の遺伝学的情報の解析が可能となった。これらの情報を充実することにより、腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の同定を含めて、本疾患の病態の全容を明らかにして、より有用な診断基準の提唱を目指している。

D. 考察

これまで腎性低尿酸血症の基準値は2.0 mg/dl以下を基準とする例も多いが、報告により一定しない。尿酸値が2.1-3.0 mg/dlを示す症例であっても、合併症である急性腎不全の報告がみられることから、本研究では見かけ上軽度の腎性低尿酸血症に対しても、遺伝子解析や臨床データの解析を行い、本疾患の基礎的データの収集と解析を実施している。

我々は、世界に先駆けて腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子の同定に成功するなどの実績を重ねてきた(*Nature*, 2002; *Am J Hum Genet*,

2008)。同疾患においては、症例数やその解析技術においても、国内外の研究グループの追従を許さないレベルにある。さらに、尿酸代謝を専門とする臨床グループや、疫学及び統計学の専門家が、我々の研究グループには含まれており、理想的なトランスレーショナル研究の体制が整備されている。本研究グループによる最近の尿酸輸送関連の研究成果としては、高尿酸血症・痛風の主要病因遺伝子の同定に成功した、日本発の報告がある(Matsuo et al. *Sci Transl Med*, 2009, 1, 5ra11)。このような基礎的事項の解明が腎性低尿酸血症の機序解明にも深く関与している。我々のこれまでの研究に加え、本研究での全国からの情報を収集により、理想的な共同研究体制のもと、腎性低尿酸血症に関する分子病態の解明や診断基準の確立を含めて、画期的な研究成果が今後さらに期待できるものと考ええる。腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析により、高尿酸血症や痛風の有望な治療標的分子の病態生理学的意義も明らかとなり、それらの診断や治療に資する成果が得られた。

本研究では図2に示すように、腎性低尿酸血症の全国的な実態把握に基づき、診断方法の確立をめざし、認知度の低い本疾患の啓蒙につなげるための研究体制の構築を行っている。さらに、重篤な合併症である運動後急性腎不全の病態解明を行うことにより、その早期発見と予防法の開発に資する成果も併せて期待できる。

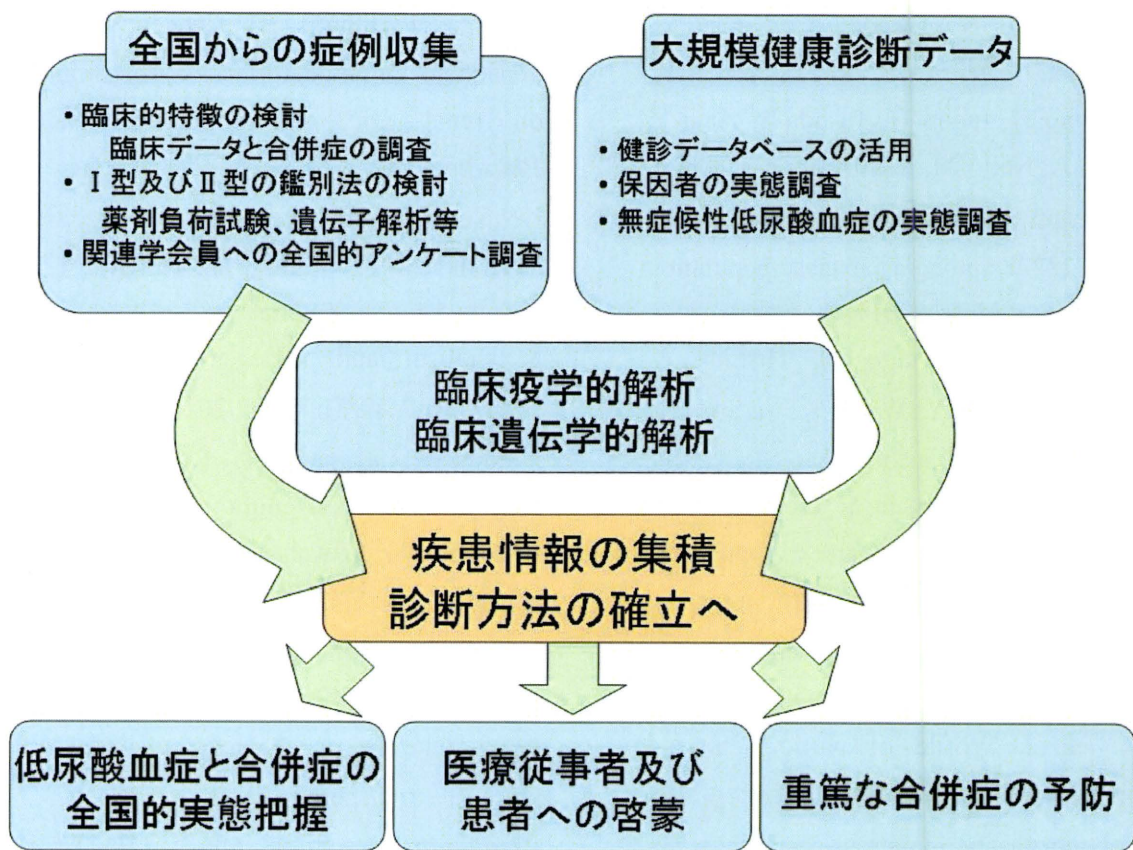


図2 腎性低尿酸血症を対象とする本研究の流れ図

E. 結論

本研究により、重篤な合併症の存在が問題となる腎性低尿酸血症の全国の実態把握のための基盤ができ、多数の健診サンプル及び症例の臨床データや遺伝子解析の結果を集積する体制が構築された。

本研究の成果による、日本における本疾患の基本的データをもとに、患者の負担が大きい現行の薬物負荷試験に代わる効率的で安価なサブタイプ鑑別法の開発が期待される。

今後、未だに同定されていない腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の発見とともに、本疾患及びその合併症の分子機構の解明が期待されるところで

ある。

本疾患の分子機構の解明や診断方法の確立は、医療従事者及び患者への適切な啓蒙につながり、ひいては重篤な合併症に対する効果的な予防対策につながることを期待できる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

【原著論文】

1. Stiburkova B, **Ichida K**, Sebesta I. Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab.* 102(4): 430-435, 2011.

2. **Hamajima N**, Okada R, Kawai S, Hishida A, Morita E, Yin G, Wakai K, **Matsuo H**, Inoue H, Takada Y, Asai Y, Mori A, Naito M. Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. *Mol Genet Metab.* 2011. (in press)
3. **Hamajima N**, Naito M, Hishida A, Okada R, Asai Y, Wakai K. Serum uric acid distribution according to SLC22A12 W258X genotype in a cross-sectional study of a general Japanese population. *BMC Med Genet.* 12: 2011. (in press)
4. Wakai K, **Hamajima N**, Okada R, Naito M, Morita E, Hishida A, Kawai S, Nishio K, et al. Profile of participants and genotype distributions of 108 polymorphisms in a cross-sectional study of associations of genotypes with lifestyle and clinical factors: a project in the Japan multi-institutional collaborative cohort (J-MICC) study. *J Epidemiol.* 21(3): 223-235, 2011
5. Hosoyamada M, Takiue Y, Morisaki H, Cheng J, Ikawa M, Okabe M, Morisaki T, **Ichida K**, Hosoya T, Shibasaki T. Establishment and analysis of SLC22A12 (URAT1) knockout mouse. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 29(4-6): 314-320, 2010.
6. 塚田愛, 木村徹, Promsuk J, 安西尚彦, 市田公美, 櫻井裕之. 尿酸トランスポーターURAT1 トランスジェニックマウスにおける尿酸の体内動態. *痛風と核酸代謝.* 34: 171-177, 2010.
7. Nakamura M, Anzai N, Jutabha P, Sato H, Sakurai H, **Ichida K**. Concentration-dependent inhibitory effect of irbesartan on renal uric acid transporters. *J Pharmacol Sci.* 114(1): 115-118, 2010.
8. Uetake D, Ohno I, **Ichida K**, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, Hosoya T. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med.* 49(2): 89-94, 2010.
9. Nindita Y, Hamada T, Bahrudin U, Hosoyamada M, **Ichida K**, Iwai C, Urashima S, Kuwabara N, Utami SB, Mizuta E, Yamada K, Igawa O, Shigemasa C, Ninomiya H, Tsuchihashi T, Hisatome I. Effect of losartan and benzbromarone on the level of human urate transporter 1 mRNA. *Arzneimittelforschung.* 60(4): 186-188, 2010.
10. Matsukawa T, Hasegawa H, Shinohara Y, Kobayashi J, Shinohara A, Chiba M, **Ichida K**, Yokoyama K. Synthesis of D- and L-selenomethionine double-labeled with deuterium and selenium-82. *Chem Pharm Bull.* 58(12): 1658-1660, 2010.
11. Matsukawa T, Hasegawa H, Shinohara Y, Kobayashi J, Shinohara A, Chiba M, **Ichida K**, Yokoyama K. Simultaneous determination of selenomethionine enantiomers in biological fluids by stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011. (in press)
12. Hasegawa H, Shinohara Y, Akahane K, Hashimoto T, **Ichida K**. Altered D:

- methionine kinetics in rats with renal impairment. *Amino Acids*. 40(4): 1205-1211, 2011.
13. Gümüş H, Ghesquiere S, Per H, Kondolot M, **Ichida K**, Poyrazoğlu G, Kumandaş S, Engelen J, Dundar M, Çağlayan AO. Maternal uniparental isodisomy is responsible for serious molybdenum cofactor deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 52(9): 868-872, 2010.
 14. Carmi-Nawi N, Malinger G, Mandel H, **Ichida K**, Lerman-Sagie T, Lev D. Prenatal brain disruption in molybdenum cofactor deficiency. *J Child Neurol*. 26(4): 460-464, 2011.
 15. Hasegawa H, Shinohara Y, Masuda N, Hashimoto T, **Ichida K**. Simultaneous determination of serine enantiomers in plasma using Mosher's reagent and stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 46(5): 502-507, 2011.
 16. Shinohara Y, Hasegawa H, Kaneko T, Tamura Y, Hashimoto T, **Ichida K**. Analysis of [²H₇]methionine, [²H₄]methionine, methionine, [²H₄]homocysteine and homocysteine in plasma by gas chromatography-mass spectrometry to follow the fate of administered [²H₇]methionine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 878(3-4): 417-422, 2010.
 17. Shinohara Y, Hasegawa H, Hashimoto T, **Ichida K**. Synthesis of optically active deuterium-labeled homocysteine thiolactone. *J Label Compd Radiopharm*. 53: 552, 2010.
 18. Yoshikado T, **Takada T**, Yamamoto T, Yamaji H, Ito K, Santa T, Yokota H, Yatomi Y, Yoshida H, Goto J, Tsuji S, Suzuki H. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4. *Mol Pharmacol*. 2010. (in press)
 19. Iwayanagi Y, **Takada T**, Tomura F, Yamanashi Y, Terada T, Inui KI, Suzuki H. Human NPC1L1 expression is positively regulated by PPARα. *Pharm Res*. 2010. (in press)
 20. Ikebuchi Y, Ito K, **Takada T**, Anzai N, Kanai Y, Suzuki H. Receptor for activated C-kinase 1 regulates the cell surface expression and function of ATP binding cassette G2. *Drug Metab Dispos*. 38(12): 2320-8, 2010.
 21. Yamanashi Y, **Takada T**, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology*. 140(5): 1664-1674, 2011.
 22. Hotta K, Nakamura M, **Nakamura T**, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, et al. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet*. 55(11): 738-742, 2010.
 23. **Nakamura T**. Commentary to 'a remark on rare variants'. *J Hum Genet*. 55(5):

- 263-264, 2010.
24. Hisada T, Miyagawa T, Yakushiji T, Tsujimoto T, Sakai M, Adachi T, **Ikewaki K**, Ogata K, Ohsuzu F, Sakurai Y. Ventricular fibrillation diagnosed during electrophysiological study for non-sustained tachycardia. *Aviat Space Environ Med.* 81(6): 593-596, 2010.
 25. Yoshida H, Shimizu M, **Ikewaki K**, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlof B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. *J Hypertens.* 28(6): 1150-1157, 2010.
 26. **Ikewaki K**, Ayaori M. Strong statins as the major players for dyslipidemia in high-risk patients. *Circ J.* 75: 1326-1327, 2011.
 27. Takiguchi S, Ayaori M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Sasaki M, Komatsu T, Takase B, Adachi T, Ohsuzu F, **Ikewaki K**. Olmesartan improves endothelial function in hypertensive patients: link with extracellular superoxide dismutase. *Hypertens Res.* 2011. (In press)
 28. Millar JS, **Ikewaki K**, Bloedon LT, Wolfe ML, Szapary PO, Rader DJ. Effect of rosiglitazone on HDL metabolism in subjects with metabolic syndrome and low HDL. *J Lipid Res.* 52(1): 136-142, 2011.
 29. Nakaya K, Ayaori M, Uto-Kondo H, Hisada T, Ogura M, Yakushiji E, Takiguchi S, Terao Y, Ozasa H, Sasaki M, Komatsu T, Ohsuzu F, **Ikewaki K**. Cilostazol enhances macrophage reverse cholesterol transport in vitro and in vivo. *Atherosclerosis.* 213(1): 135-141, 2010.
 30. Uto-Kondo H, Ayaori M, Ogura M, Nakaya K, Ito M, Suzuki A, Takiguchi S, Yakushiji E, Terao Y, Ozasa H, Hisada T, Sasaki M, Ohsuzu F, **Ikewaki K**. Coffee consumption enhances high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux in macrophages. *Circ Res.* 106(4): 779-787, 2010.
 31. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, **Shinomiya N**, Seki S, Nemoto K, Morimoto Y. Influence of intra-articular neutrophils on the effects of photodynamic therapy for murine MRSA arthritis. *Photochem Photobiol.* 86(2): 403-409, 2010.
 32. Hirao A, Sato S, Saitoh D, **Shinomiya N**, Ashida H, Obara M. In vivo photoacoustic monitoring of photosensitizer distribution in burned skin for antibacterial photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 86(2): 426-430, 2010.
 33. Watanabe S, **Matsuo H**, Kobayashi Y, Satoh Y, Fujita M, Nakayama A, Aizawa Y, **Shinomiya N**, Suzuki S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci. Res.* 68(3): 232-240, 2010.
 34. Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, Inatsu A, Nakashima H, Tsujimoto H, **Shinomiya N**, Saitoh D, Seki S. Enhancement of neutrophil function by

- IL-18 therapy protects burn-injured mice from MRSA infection. *Infect Immun*. 2011. (In press)
35. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, **Shinomiya N**, Seki S, Nemoto K, Hamblin MR, Morimoto Y. Photodynamic therapy using intra-articular Photofrin for murine MRSA arthritis: biphasic light dose response for neutrophil-mediated antibacterial effect. *Lasers Surg Med*. 43(3): 221-229, 2011.
 36. Nawashiro H, **Shinomiya N**. Everolimus and giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 364(6): 576-577, 2011.
 37. Toyooka T, Nawashiro H, **Shinomiya N**, Shima K. Down-regulation of glial fibrillary acidic protein and vimentin by RNA interference improves acute urinary dysfunction associated with spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma*. 28(4): 607-618, 2011.
 38. Hirao A, Sato S, Saitoh D, **Shinomiya N**, Ashida H, Obara M. In vivo photoacoustic monitoring of photosensitizer distribution in burned skin for antibacterial photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*. 86(2): 426-430, 2010.
 39. Yamamoto T, Kinoshita M, **Shinomiya N**, Hiroi S, Sugasawa H, Matsushita Y, Majima T, Saitoh D, Seki S. Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation. *J Radiat Res*. 51(2): 145-156, 2010.
- 【総説・著書】
1. 山梨義英, **高田龍平**, 鈴木洋史. 薬効標的としてのABCタンパク質. *遺伝子医学MOOK*. 19: 176-181, 2011.
 2. **高田龍平**. アドメノート: BCRP/ABCG2 の遺伝子多型と薬物動態変動・痛風発症リスク. *Drug Metabolism Pharmacokinetics*. 25(5): 5-8, 2010.
 3. **松尾洋孝**. 尿酸の再吸収機構と輸送体病 — ゲノムワイド関連解析後の新展開. *Annual Review 腎臓 2010*. 中外医薬社. 東京. 9-20, 2010.
 4. **松尾洋孝**. 第7章 尿酸のトランスポーター. *栄養・食品機能とトランスポーター*. 建帛社. 東京. 145-166, 2011.
 5. **松尾洋孝**. トランスポーターの分子機能を指標とした臨床遺伝学的解析による痛風の主要病因遺伝子 ABCG2 の同定. *遺伝子医学 MOOK*. 19: 116-125, 2011.
 6. **松尾洋孝**. 痛風の病因遺伝子. *痛風と核酸代謝*. 34: 159-169, 2010.
 7. **松尾洋孝**, **高田龍平**, **市田公美**, **中村好宏**, 鈴木洋史, **四ノ宮成祥**. 痛風の主要な病因遺伝子 ABCG2 の同定. *実験医学*. 羊土社. 東京. 1285-1289, 2010.
 8. 中山昌喜, **松尾洋孝**, **四ノ宮成祥**. 1. 遺伝要因. *内科系総合雑誌 Modern Physician*. 新興医学出版社. 東京. 1385-1388, 2010.
 9. 中山昌喜, **松尾洋孝**, **四ノ宮成祥**. 痛風の遺伝子. *リウマチ科*. 科学評論社. 東京. 689-694, 2010.
 10. **松尾洋孝**. 3-2-4 尿酸輸送. *トランスポートソームの世界 -膜輸送研究の源*

流から未来へ. 京都廣川書店. 179-191, 2011.

11. 高田雄三, 松尾洋孝. 痛風・高尿酸血症の原因遺伝子 (ABCG2) . *Medical Technology*. 2011. (印刷中)
12. 松尾洋孝. 高尿酸血症と腎輸送体. *腎臓*. 日本腎臓財団. 東京. 2011. (印刷中)

【学会発表】

1. Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Inoue H, Domoto H, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Kanai Y, Shinomiya N. Pathogenic GLUT9 mutations in renal hypouricemia type 2. *Gordon Research Conferences on Membrane Transport Proteins*. Biddeford, ME, USA, 2010.8.15-2010.8.20.
2. Nakayama A, Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Ikebuchi Y, Ito K, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Shinomiya N. ABCG2/BCRP is a high-capacity urate transporter and its common variant increases serum uric acid levels in humans. *Gordon Research Conference on Membrane Transport Proteins*. Biddeford, ME, USA, 2010.8.15-2010.8.20.
3. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Inoue H, Kawamura Y, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Shinomiya N. Common variants of ABCG2/BCRP cause gout. *Gordon Research Conference on Membrane Transport Proteins*. Biddeford, ME, USA, 2010.8.15-2010.8.20.
4. Inoue H, Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Suzuki K, Hosoya T, Suzuki H, Hamajima N, Shinomiya N. ABCG2/BCRP encodes a high-capacity urate transporter and its common variant increases serum uric acid levels in humans. *American Society of Human Genetics Annual Meeting*. Washington DC, USA, 2010.11.2-2010.11.6.
5. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Inoue H, Kawamura Y, Sakurai Y, Hosoya T, Suzuki H, Shinomiya N. ABCG2/BCRP as a major causative gene for gout. *2010 American Society of Human Genetics Annual Meeting*. Washington DC, USA, 2010.11.2-2010.11.6.
6. 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 中山昌喜, 草薙恭圭, 高田雄三, 井上寛規, 細谷龍男, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥. 尿酸トランスポーターによる尿酸再吸収および排泄の分子機構. 第87回日本生理学会大会. 盛岡, 2010.5.19-2010.5.21.
7. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Suzuki H, Hosoya T, Shinomiya N. ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause for gout. *14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, PP11*. Tokyo, 2011.2.18.-2011.2.21. (シンポジウム)
8. Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Inoue H, Utsumi Y, Oda T, Nishiyama J, Kanai Y, Shinomiya N. Pathogenic GLUT9

- mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, PP11*. Tokyo, 2011.2.18.-2011.2.21.
9. Nakayama A, Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Ikebuchi Y, Ito K, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Shinomiya N. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increase serum uric acid levels in humans. *14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, PP11*. Tokyo, 2011.2.18.-2011.2.21. 【国際学会賞・受賞】
 10. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Shinomiya N. Identification of ABCG2 dysfunction as a major cause for gout. *14th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, PP11*. Tokyo, 2011.2.18.-2011.2.21.
 11. 松尾洋孝. 痛風原因遺伝子の解明. 第1回佐賀尿酸研究会. 佐賀, 2010.4.1.
 12. 松尾洋孝. 痛風遺伝子の解明とオーダーメイド医療の可能性～生活習慣病で初の主要病因遺伝子～. 第1回所沢生活習慣病研究会. 川越, 2010.5.17.
 13. 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥. シンポジウム; トランスポーター研究から生活習慣病克服を目指す, 生活習慣病発症に関わる尿酸トランスポーター～ゲノムワイド解析後の新展開～. 第64回日本栄養・食糧学会大会. 徳島, 2010.5.23.
 14. 中山昌喜, 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 高田雄三, 井上寛規, 及川雄二, 河村優輔, 櫻井裕, 細谷龍男, 金井好克, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥. ABCG2/BCRP は痛風の主要な病因遺伝子である. 第5回トランスポーター研究会年会. 東京, 2010.7.10-2010.7.11. 【最優秀発表賞・受賞】
 15. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Suzuki H, Shinomiya N. シンポジウム; 疾患の原因そして治療の標的分子としてのトランスポーター, Identification of ABCG2/BCRP as major cause for gout. *日本薬物動態学会第25回年会*. 東京, 2010.10.7-2010.10.9.
 16. 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 中山昌喜, 高田雄三, 井上寛規, 櫻井裕, 細谷龍男, 金井好克, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥. 痛風の主要病因遺伝子 ABCG2/BCRP の同定. *日本人類遺伝学会第55回大会*. 大宮, 2010.10.27-2010.10.30.
 17. 松尾洋孝. 痛風の主要原因遺伝子 ABCG2 の同定. 第15回千葉尿酸懇話会. 千葉, 2010.11.25.
 18. Takada T, Matsuo H, Ichida K, Shinomiya N, Suzuki H. ABCG2/BCRP, a high-capacity urate transporter, is a major causative gene for gout. 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 東京, 2010.11.27-2010.11.28.
 19. 高田龍平, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥, 鈴木洋史: 尿酸排出トランスポーター ABCG2 は痛風の主要な病因遺伝子である. 第32回生体膜と薬物の

相互作用シンポジウム. 富山, 2010.11.29-2010.11.30.

20. 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 中山昌喜, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 高田雄三, 井上寛規, 河村優輔, 内海由貴, 櫻井裕, 細谷龍男, 金井好克, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥. 痛風の主要病因遺伝子の探索と同定. *BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)*. 神戸, 2010.12.7-2010.12.10.
21. 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 中島宏, 中山昌喜, 井上寛規, 高田雄三, 若井建志, 内藤真理子, 細谷龍男, 鈴木洋史, 櫻井裕, 浜島信之, 四ノ宮成祥. 痛風の主要病因遺伝子 ABCG2 の同定と分子遺伝疫学的解析. *第21回日本疫学会学術総会*. 札幌, 2011.1.21.-2011.1.22.
22. 松尾洋孝, 市田公美, 清水徹, 高田龍平, 中村好宏, 中山昌喜, 高田雄三, 井上寛規, 櫻井裕, 金井好克, 鈴木洋史, 浜島信之, 細谷龍男, 四ノ宮成祥. 痛風の主要病因遺伝子 ABCG2 の臨床遺伝学的解析. *第44回日本痛風・核酸代謝学会総会*. 東京, 2011.2.17.-2011.2.18.
23. 高田雄三, 松尾洋孝, 中山昌喜, 井上寛規, 四ノ宮成祥, 鈴木晟幹. 痛風・高尿酸血症リスク遺伝子における迅速遺伝子検査法の確立. *第8回臨床福祉研究学術集会*. 東京, 2011.2.26.-2011.2.27.
24. 高田雄三, 松尾洋孝, 井上寛規, 中山昌喜, 松村耕治, 四ノ宮成祥, 小林靖. 尿酸排泄トランスポーター遺伝子の迅速タイピング. *第21回生物試料分析科学学会年次学術集会*. 松山

2011.2.19.-2011.2.20.

25. 高田龍平, 松尾洋孝, 市田公美, 中村好宏, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 四ノ宮成祥, 鈴木洋史. 尿酸排出トランスポーター ABCG2/BCRP は痛風の主要病因遺伝子である. *日本薬剤学会第25回年会*. 徳島, 2010.5.12-2010.5.14.
26. 池淵祐樹, 伊藤晃成, 高田龍平, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. Receptor for Activated C-Kinase 1 (RACK1)による BCRP/ABCG2 選択的な発現・局在制御. *第5回トランスポーター研究会*. 東京, 2010.7.10-2010.7.11
27. 高田龍平, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥, 鈴木洋史. ABCG2/BCRP as a pharmacological target of hyperuricemia. *日本薬学会第131年会*. 静岡, 2011.3.28.-2011.3.31. (誌上開催)
28. 清水優佳, 山下和臣, 重本憲一郎, 原田知, 市田公美, 頼岡徳在. 運動後急性腎不全を合併した腎性低尿酸血症の一例. *第40回日本腎臓学会西部学術大会*. 広島, 2010.10.8-2010.10.9

E. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発明の名称：尿酸トランスポーター，並びに，尿酸輸送関連疾患素因及び炎症関連疾患素因の評価方法及び評価キット，検査体及び薬。特許出願中，発明者：松尾洋孝，高田龍平，鈴木洋史，池淵祐樹，伊藤晃成，市田公美，中村好宏，四ノ宮成祥。

2. 実用新案登録

該当無し

研究成果の刊行に関する一覧表