

資料1 腎性低尿酸血症に関する2次アンケート調査（合併症のある症例用）

「合併症のある症例」 腎性低尿酸血症（RHUC、血清尿酸値 2.0 mg/dl 以下）についてお答え下さい。  
 (\*欄（研究班記入欄）は記載不要です。）  
 運動後急性腎不全及び尿路結石の合併症のある症例用です。  
 （血清尿酸値 2.1~3.0 mg/dL 用も別に用意しています。）

生年月：(M・T・ <b>S</b> ・H) 47年 9月 ( <b>男</b> ・女)		*追跡ID：RH101 (〇〇病院)				
RHUC 初診時年齢 (25歳)		運動後急性腎不全の初発年齢 (27歳)		尿路結石の初発年齢 (22歳)		
記入例は青字で示してあります。		あらかじめ追跡用IDを記載しています。後日、お問い合わせさせていただくことがある場合に使用いたします。				
質問事項	発作回数	発作時年齢、 時期 (何月頃)	透析の 有無	運動の種類、内容 (例：サッカー)	運動強度 (軽、中、重)	運動時間
						(5分以下、6-30分、 <b>31-60分</b> 、61分以上)
運動後急性腎不全 (発作回数が4回以上の場合、裏面または別紙に記載願います)	1回目	27歳 (8月)	<b>有</b> ・無	400m 走	軽・中・ <b>重</b>	5分以下・6-30分 <b>31-60分</b> ・61分以上
	2回目	31歳 (2月頃)	有・ <b>無</b>	軽いジョギング	軽・ <b>中</b> ・重	5分以下・ <b>6-30分</b> 31-60分・61分以上
	3回目	38歳 (4月)	有・ <b>無</b>	野球	軽・ <b>中</b> ・重	5分以下・6-30分 31-60分・ <b>61分以上</b>
尿路結石 (発作回数が4回以上の場合、裏面または別紙に記載願います)	1回目	22歳 (6月頃)	/	/	/	/
	2回目	24歳頃 (8月)	/	/	/	/
	3回目	34歳 (10月)	/	/	/	/

質問事項	回答欄		*研究班 記入欄
発作当時に内服をしていましたか。 内服薬 (ルル (市販薬) ) )	<b>はい</b>	いいえ	
造影 CT 検査を行いましたか。(「あり」の場合は読影結果を同封願います。)	はい	<b>いいえ</b>	
運動後急性腎不全や尿路結石以外の合併症はありましたか。 発症年齢 ( ) 歳、病名または症状 ( ) 治療及び予後 ( )	はい	<b>いいえ</b>	
家族歴はありますか。 家族歴 (祖母：糖尿病、父：尿路結石 ) )	<b>はい</b>	いいえ	
RHUC の原因遺伝子検査を行いましたか。 実施施設 ( )	はい	<b>いいえ</b>	
RHUC の治療内容及び予後を記載して下さい。 治療内容及び予後 (急性腎不全初発時は一時的に人工透析を導入 (1週間で離脱) した。健診結果から RHUC と診断し、飲水指導を行い経過観察中。)	/	/	
症例報告を行いましたか。 文献等 (四ノ宮成祥ら、第45回痛風核酸代謝学会、2012.2.16 ) )	はい	<b>いいえ</b>	
症例についてご意見等ありましたら、ご記入下さい。 ご意見等 ( )	/	/	

血液・尿検査 (血中・尿中尿酸値、血中・尿中クレアチニン値を含む) 及び画像検査の結果を同封願います。

「合併症 (運動後急性腎不全及び尿路結石) のない症例」 腎性低尿酸血症 (RHUC、血清尿酸値 2.0 mg/dl 以下) についてお答え下さい。(\*欄 (研究班記入欄) は記載不要です)

資料2 腎性低尿酸血症に関する2次アンケート調査（合併症のない症例用）

生年月：(M・T・ <b>S</b> ・H) 56年 2月 ( <b>男</b> 女)		*追跡ID：RC101	
RHUC 初診時年齢（ 28歳）			
あらかじめ追跡用IDを記載しています。後日、お問い合わせさせていただくことがある場合に使用いたします。			
質 問 事 項	回 答 欄		班記入 欄
運動後急性腎不全や尿路結石以外の合併症はありましたか。 発症年齢（      ）歳、病名または症状（      ） 治療及び予後（      ）	はい	<input checked="" type="radio"/> え	
家族歴はありますか。 家族歴（      ）	はい	<input checked="" type="radio"/> え	
RHUCの原因遺伝子検査を行いましたか。 実施施設（防衛医大分子生体制御学（松尾講師）      ）	<input checked="" type="radio"/> はい	いいえ	
RHUCの治療内容及び予後を記載して下さい。 治療内容及び予後（      ）	/	/	
症例報告を行いましたか。 文献等（Kawamura, Y, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 30: 1105-1111,2011.      ）	<input checked="" type="radio"/> はい	いいえ	
症例についてご意見等ありましたら、ご記入下さい。 ご意見等(なし      )	/	/	

血液・尿検査結果（血中・尿中尿酸値、血中・尿中クレアチニン値を含む）を同封願います。

ご協力ありがとうございました。

## G. 研究発表

### 【原著論文】

1. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 3: 764, 2012.
2. 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). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1105-1011, 2011.
3. 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 increases serum uric acid levels in humans. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1091-1097, 2011.
4. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Okada C, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Shinomiya N. Identification of ABCG2 dysfunction as a major factor contributing to gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1098-1104, 2011.
5. Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Habu Y, Miyazaki H, Shono S, Hiroi S, Shinomiya N, Nakanishi K, Seki S. Pivotal Advance: Characterization of mouse liver phagocytic B cells in innate immunity. *J Leukoc Biol*. 91(4): 537-546, 2012.
6. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, Shinomiya N, Seki S, Nemoto K, Hirayama T, Dai T, Huang L, Hamblin MR, Morimoto Y. Optimal photosensitizers for photodynamic therapy of infections should kill bacteria but spare neutrophils. *Photochem Photobiol*. 88(1): 227-232, 2012.
7. Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Maekawa Y, Hu WZ, Nakatate KI, Kaneda K, Shinomiya N, Kataoka K. A novel homogeneous irradiation fiber probe for whole bladder wall photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2012. [Epub ahead of print]
8. Takeuchi S, Nawashiro H, Wada K, Nomura N, Toyooka T, Otani N, Osada H, Matsuo H, Shinomiya N. L:-Leucine induces growth arrest and persistent ERK activation in glioma cells. *Amino Acids*. 2012. (in press)
9. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Suzuki H, Hosoya T, Shinomiya N. ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*.

- 30(12): 1117–1128, 2011.
10. Shono S, Habu Y, Nakashima M, Sato A, Nakashima H, Miyazaki H, Kinoshita M, Tsumatori G, Shinomiya N, Seki S. The immunologic outcome of enhanced function of mouse liver lymphocytes and Kupffer cells by high-fat and high-cholesterol diet. *Shock*. 36(5): 484–493, 2011.
  11. Fujita M, Sato H, Kaku K, Tokuno S, Kanatani Y, Suzuki S, Shinomiya N. Airport quarantine inspection, follow-up observation, and the prevention of pandemic influenza. *Aviat Space Environ Med*. 82(8): 782–789, 2011.
  12. Minehata M, Sture J, Shinomiya N, Whitby S. Implementing biosecurity education: approaches, resources and programmes. *Sci Eng Ethics*. 2011. [Epub ahead of print]
  13. 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*. 79(7): 2670–2680, 2011.
  14. 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*. 103(4): 378–382, 2011.
  15. 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: 33, 2011.
  16. Kuriki S, Okada R, Suzuki K, Ito Y, Morita E, Naito M, Hamajima N. SLC22A12 W258X frequency according to serum uric acid level among Japanese health checkup examinees. *Nagoya J Med Sci*. 73(1–2): 41–48, 2011.
  17. Nakamura M, Yuichiro Y, Sass JO, Matsumura T, Schwab KO, Nishino T, Hosoya T, Ichida K. Identification of a xanthinuria type I case with mutations of xanthine dehydrogenase in an Afghan child. *Clin Chim Acta* 414:158–60, 2012
  18. Fujiwara Y, Kawakami Y, Shinohara Y, Ichida K. A case of hereditary xanthinuria type 1 accompanied by bilateral renal calculi. *Intern Med* 51:1879–84, 2012
  19. Kikuchi K, Hamano S, Mochizuki H, Ichida K, Ida H. Molybdenum cofactor deficiency mimics cerebral palsy: differentiating factors for diagnosis. *Pediatr Neurol* 47:147–9, 2012
  20. Stiburkova B, Sebesta I, Ichida K, Nakamura M, Hulkova H, Kryov V, Kryspinova L, Jahnova H. Novel allelic variants and evidence for a prevalent mutation in URAT1 causing renal hypouricemia: biochemical, genetics and functional analysis. *Eur J Hum Genet* (in

- press)
21. Takeda Y, Abe A, Nakanishi S, Umezu M, Hirano K, Hayakawa H, Ohno I, **Ichida K**, Yamaguchi Y, Hosoya T, Fukagawa M. Two Cases of Nephrotic Syndrome (NS)-induced Acute Kidney Injury (AKI) Associated with Renal Hypouricemia. *Clin Nephrol.* 76: 78–82, 2011.
  22. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, **Ichida K**, Hosoyamada M, Taylor J, Marinaki A. Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 30: 1112–1116, 2011.
  23. Shinohara Y, Suzuki Y, Hasegawa H, Nakamura M, Nishiyama T, Hiratsuka A, **Ichida K**. Stable isotope dilution mass spectrometric assay for PRPP using enzymatic procedures. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 30: 1140–1146, 2011.
  24. Hosoya T, Ohno I, **Ichida K**, Peters GJ. Gout and hyperuricemia in Japan: perspectives for international research on purines and pyrimidines in man. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,* 30: 1001–1010, 2011.
  25. 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.
  26. 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: 460–464, 2011.
  27. 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: 502–507, 2011.
  28. 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.* 879(29): 3253–3258, 2011.
  29. Kimura T, Amonpatumrat S, Tsukada A, Fukutomi T, Jutabha P, Thammapratipt T, Lee EJ, **Ichida K**, Anzai N, Sakurai H. Increased expression of SLC2A9 decreases urate excretion from the kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids,* 30: 1295–1301, 2011.
  30. **Danjoh I**, Sone H, Shirota R, Hiroyama R, and Nakamura Y. Development of a robust method for establishing B cell lines using Epstein–Barr Virus In Vitro Cellular and Developmental Biology. *Animal* 48: 393–402
  31. **Danjoh I**, Shirota R, Hiroyama T, and Nakamura Y. Dominant expansion of a cryptic subclone possessing an abnormal karyotype occurs in B

lymphoblastoid cell lines during culture.

*Cytogenetics and Genome Research* (in press)

【総説・著書】

32. 松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥. 尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター. *細胞工学*, 2012; 31: 553-7.
33. 千葉俊周, 松尾洋孝, 中山昌喜, 市田公美, 四ノ宮成祥. 遺伝性腎性低尿酸血症. *日本臨床*. 2012; 807-11.
34. 千葉俊周, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. テーマ:A.診断8.低尿酸血症の頻度, 原因, 分類を教えてください. *腎と透析*. 2012; 301-4.
35. 中山昌喜, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】尿細管疾患 尿細管機能異常症 腎性低尿酸血症. *腎と透析*, 2012; 370-3.
36. 松尾洋孝, 四ノ宮成祥. 腎性低尿酸血症の遺伝学. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌*. 2012; 145-154.
37. 松尾洋孝. 【臨床医のための高尿酸血症・痛風のABC】その他 痛風の遺伝素因を教えてください. *高尿酸血症と痛風*. 20: 84-86, 2012.
38. 松尾洋孝. 【尿酸】高尿酸血症と腎輸送体. *腎臓*. 34: 16-22, 2011.
39. 高田雄三, 松尾洋孝. 痛風・高尿酸血症の原因遺伝子(ABCG2). *Medical Technology*. 39: 884-886, 2011.
40. 高田龍平, 松尾洋孝. 尿酸排出トランスポーターABCG2/BCRP と痛風発症リスク. *生化学*. 83: 1131-1134, 2011.
41. Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, Nishino T. Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci* 13:15475-95, 2012
42. Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, Yis U, Cakmakci H, Ichida K, Kurul S H. Molybdenum cofactor deficiency: Review of 12 cases (MoCD and review). *Eur J Paediatr Neurol*, 2012
43. 市田公美, 天谷吉宏, 西野武士. キサンチン酸化還元酵素研究 110 年(第3 回) 酵素のクローニングと欠損症. 高尿酸血症と痛風. 2012; 20: 175-181.
44. 市田公美. 痛風・高尿酸血症研究における最近の進歩—腎障害と新しい高尿酸血症発症メカニズムを中心に—. *適応医学*. 2012; 16: 23-30.
45. 市田公美. 低尿酸血症の臨床的取り扱い. *Medicina*. 2012; 49: 1355-1357.
46. 市田公美. 健診で尿酸値の低い人がいます。その対応を教えてください. *腎と透析*. 2012; 73: 305-308.
47. 市田公美. 尿酸トランスポーター異常症(GLUT9). *小児内科*. 2012; 44: 1693-1696.
48. 市田公美. 遺伝性キサンチン尿症. *日本臨床別冊先天代謝異常症候群(第2 版)(上)*. 2012; 592-595.
49. 市田公美. モリブデンコファクター欠損症. *日本臨床別冊先天代謝異常症候群(第2 版)(上)*. 2012; 596-599.
50. 市田公美. 尿酸トランスポーター研究の進歩. *THE BONE*. 2012; 26: 331-333.

51. 市田公美. 【高尿酸血症・痛風治療における新たな時代の幕開け】今後の創薬の戦略. *Medicinal*. 2012; 2: 30-38.
52. 市田公美. 【高尿酸血症・痛風治療の実践ガイド】腎障害・慢性腎臓病(CKD)合併例. *Progress in Medicine*. 2012; 32: 41-46.
53. 市田公美. 高尿酸血症に伴う腎障害. 日本臨床別冊腎臓症候群(下). 2012; 342-346.
54. 市田公美. 腎性低尿酸血症[特発性、続発性]. 日本臨床別冊腎臓症候群(下). 2012; 842-845.
55. 市田公美. キサンチン尿症. 日本臨床別冊腎臓症候群(下). 2012; 365-368.
56. 市田公美. 尿酸代謝異常症の最前線. *BIO Clinica*. 2012; 27: 124-129.
57. 市田公美. 【臨床医のための高尿酸血症・痛風の ABC】その他 健康診断で血清尿酸値の低い人がいます。何か不都合はありますか？ *高尿酸血症と痛風*. 20: 78-80, 2012.
58. 市田公美. 尿酸代謝異常症の最前線 *Bio Clinica*. 27: 124-129, 2012.
59. 市田公美. 併存疾患別にみた高尿酸血症治療・管理のあり方 腎障害・慢性腎臓病 (CKD) 合併例 *Progress in Medicine*. 32: 41-46, 2012.
60. 市田公美. 低尿酸血症. *痛風と核酸代謝*. 35: 159-168, 2011.
61. 市田公美. 腎性低尿酸血症 *腎臓*. 34: 10-15, 2011.
62. 市田公美. 尿酸代謝における最近のトピックス-尿酸代謝の新たな展開- Glucose transporter family member SLC2A9 と血清尿酸値. *高尿酸血症と痛風*. 19: 109-114, 2011.
63. 市田公美. 腎における尿酸トランスポーター. *日本医師会雑誌*. 140: 316, 2011.
64. 市田公美. 尿細管疾患の臨床 遺伝性低尿酸血症. *日本腎臓学会誌*. 53(2): 142-145, 2011.
65. 市田公美. 尿酸トランスポーター. *内分泌・糖尿病・代謝内科*. 33(5): 468-474, 2011.
66. 市田公美. 腎臓症候群 高尿酸血症に伴う腎障害. *日本臨床 別冊*. 342-345, 2011.
67. 市田公美. 腎臓症候群 キサンチン尿症. *日本臨床 別冊*. 365-368, 2011.
68. 市田公美. 腎臓症候群 腎性低尿酸血症(特発性、続発性). *日本臨床 別冊*. 842-845, 2011.
69. 市田公美. 高尿酸血症を管理・治療する わが国の高尿酸血症の管理・治療と世界の現状. *Mebio*. 28: 94-100, 2011.
70. 市田公美. 尿酸と高血圧 臓器障害リスクプレーヤーとしてのキサンチンオキシダーゼ. *血圧*. 18: 618-621, 2011.
71. 市田公美. 高尿酸血症のマネジメント-臓器障害の観点から 尿酸排泄促進薬. *カレントセラピー*. 29: 635-641, 2011.
72. 市田公美. 私の処方 急性痛風関節炎. *Modern Physician*. 31: 1253, 2011.
- 【学会発表】
73. Ichida K. Molecular characterization in Japanese patients with classical xanthinuria. *European Human Genetics Conference 2011*. Amsterdam,

- Netherlands, 2011.5.28-2011.5.31.
74. 菅憲広, 大林孝彰, 渡辺勇次郎, 藤井幹子, 北川渡, 今井裕一, 山田晴生, 市田公美. 運動後急性腎不全をきたした腎性低尿酸血症の1例. **第216回日本内科学会 東海地方会例会**. 名古屋, 2011.2.4.
  75. 篠原佳彦, 野崎早弥子, 長谷川弘, 山田裕一, 市田公美. 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法による赤血球中ホスホリボシルピロリン酸の定量法の開発. **第45回日本痛風・核酸代謝学会 学術集会**. 奈良, 2012.2.16-2012.2.17.
  76. 中村真希子, 荒川伸介, 松尾広大, 細山田真, 安西尚彦, 市田公美. Fluorescein を用いた尿酸トランスポーター機能評価法の開発. **第45回日本痛風・核酸代謝学会 学術集会**. 奈良, 2012.2.16-2012.2.17.
  77. 宮崎聡, 山本康孝, 浜田紀宏, 水田栄之助, 太田原顕, 荻野和秀, 加藤雅彦, 市田公美, 山本一博, 久留一郎. イルベサルタンが降圧不十分な高血圧患者の尿酸代謝に及ぼす効果の検討. **第45回日本痛風・核酸代謝学会 学術集会**. 奈良, 2012.2.16-2012.2.17.
  78. 古林由生, 山浦千恵, 飛田将希, 中村真希子, 市田公美. 運動後急性腎不全の発症機序における活性酸素障害仮説の検討. **第85回日本薬理学会年會**. 京都, 2012.3.14-2012.3.16.
  79. 中村真希子, 荒川伸介, 松尾広大, 細山田真, 安西尚彦, 市田公美. 蛍光化合物を用いた有機アニオントランスポーター機能評価法の開発. **第85回日本薬理学会年會**. 京都, 2012.3.14-2012.3.16.
  80. 中村真希子, 武居宏樹, 細野彩奈, 市田公美. ウリカーゼ融合タンパク質を用いた尿酸の蛍光検出法の開発. **日本化学会第92春季年會**. 横浜, 2012.3.25-2012.3.28.
  81. 篠原佳彦, 野崎早弥子, 長谷川弘, 山田裕一, 市田公美. 赤血球中ホスホリボシルピロリン酸の LC-MS/MS を用いた直接定量. **日本薬学会第132年會**. 札幌, 2012.3.28-2012.3.31.
  82. 荒川伸介, 中村真希子, 細山田真, 齋藤英胤, 市田公美. 蛍光イメージングを用いた尿酸トランスポーター機能解析法の開発. **第6回日本分子イメージング学会 学術集会**. 神戸, 2011.5.24-2011.5.25.
  83. 安西尚彦, Jutabha P, 木村徹, 北村健一郎, 市田公美. 新規ヒト尿酸/有機酸トランスポーターURAT2 の分子同定. **第54回日本腎臓学会学術総會**. 横浜, 2011.6.15-2011.6.17.
  84. 篠原佳彦, 野崎早弥子, 長谷川弘, 中村真希子, 市田公美. LC-MS/MS による赤血球中 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate の定量法の開発. **日本分析化学会第60年會**. 名古屋, 2011.9.14-2011.9.16.
  85. 長谷川弘, 篠原佳彦, 田村優香, 金子知由, 橋本隆男, 市田公美. GC-MS による重水素標識及び非標識メチオニン及びホモシステインの同時定量法の開発. **日本分析化学会第60年會**. 名古屋, 2011.9.14-2011.9.16.
  86. 荒川伸介, 中村真希子, 細山田真, 安

- 西尚彦, 市田公美. 蛍光化合物を用いた尿酸トランスポーター動態評価法の開発. **第 84 回日本生化学会大会**. 京都, 2011.9.21-2011.9.24.
87. 武居宏樹, 中村真希子, 市田公美. 蛍光タンパク質プローブを用いた尿酸の蛍光検出法の開発. **第 84 回日本生化学会大会**. 京都, 2011.9.21-2011.9.24.
88. 飛田将希, 中村真希子, 長谷川弘, 市田公美. 運動後急性腎不全の発症機序における腎血管収縮の寄与の検討. **第 84 回日本生化学会大会**. 京都, 2011.9.21-2011.9.24.
89. 吉川和寛, 中村雅将, 土田健司, 水口潤, 市田公美. URAT1 coding region に G774A heterozygous mutation を見出した運動後急性腎不全の一例. **第 41 回日本腎臓学会西部学術大会**. 徳島, 2011.9.30-2011.10.1.
90. 植木研次, 永江洋, 下村有希子, 片淵律子, 市田公美. 脱水による急性腎不全をきたし, URAT1 遺伝子変異を同定しえた腎性低尿酸血症の一例. **第 41 回日本腎臓学会西部学術大会**. 徳島, 2011.9.30-2011.10.1.
91. 中村真希子, 飛田将希, 長谷川弘, 市田公美. 運動後急性腎不全の発症機序における腎血管収縮の寄与の検討. **第 128 回成医会総会**. 東京, 2011.10.6-2011.10.7.
92. 上竹大二郎, 山口雄一郎, 西川元, 疋田美穂, 岡部英明, 五味秀穂, 市田公美, 大野岩男, 細谷龍男. フェノフィブラートの尿酸代謝と URAT1 に及ぼす影響. **第 128 回成医会総会**. 東京, 2011.10.6-2011.10.7.
93. 中村真希子, 武居宏樹, 市田公美. ウリカーゼ融合タンパク質を用いた尿酸の蛍光検出法の開発. **第 33 回日本バイオマテリアル学会大会**. 京都, 2011.11.21-2011.11.22.
94. 市田公美. 血清尿酸値低下のメカニズムとイルベサルタンの新しい知見—尿酸取り込み阻害作用. **第 54 回日本腎臓学会学術総会 ランチョンセミナー**. 横浜, 2011.6.17.
95. 市田公美. 尿酸トランスポーターについての最近の話題. **長崎県病院薬剤師会学術講演会**. 長崎, 2011.7.6.
96. 市田公美. 血清尿酸値低下のメカニズムとイルベサルタンの新しい知見—尿酸取り込み阻害作用. **アバプロ発売3周年記念講演会**. 名古屋, 2011.7.23.
97. 市田公美. 教育講演 高尿酸血症の成因と治療 **第 5 回日本腎と薬剤研究会学術大会 2011**. 北九州, 2011. 9.18.
98. 市田公美. 高尿酸血症と内科疾患—メタボリックシンドロームと CKD. **日本橋医師会学術講演**. 東京, 2011.9.21.
99. 市田公美. 痛風、高尿酸血症と肥満. **第一工業株式会社秋期労働衛生講習会**. 東京, 2011.10.17.
100. 市田公美. ARB に求められる付加価値—アバプロの尿酸トランスポーター (URAT1) 阻害作用. **アバプロ発売3周年記念講演会 Power&Protection の証明**. 福岡, 2011.7.16.
101. 市田公美. 危険因子としての高尿酸血症. **小石川地区フェブリック発売記念講演会**. 東京, 2011.10.21.
102. 市田公美. 高尿酸血症の病態と治療

- 薬. **栃木県薬剤師会・栃木県病院薬剤師会学術講演会**. 宇都宮, 2011.10.27.
103. **市田公美**. 危険因子としての高尿酸血症—CKD 及び CVD との関係から最新の尿酸降下療法まで. **天理地区医師会定例会講演会**. 天理, 2011.10.29.
104. **松尾洋孝**, 高田龍平, 中山昌喜, 清水徹, 高田雄三, 井上寛規, 岡田千沙, 中村真希子, 細山田真, **四ノ宮成祥**, 細谷龍男, **市田公美**: ABCG2 の機能低下による腎外の尿酸排泄低下: 高尿酸血症の症例解析と動物モデル解析. **第 46 回日本痛風・核酸代謝学会総会**, 東京, 2012.2.14-2012.2.15.
105. 中山昌喜, **松尾洋孝**, **市田公美**, 高田龍平, 岡田千沙, 清水聖子, 千葉俊周, 崎山真幸, 細谷龍男, **四ノ宮成祥**: 腎性低尿酸血症の実態把握調査について(第 1 報). **第 46 回日本痛風・核酸代謝学会総会**, 東京, 2012.2.14-2012.2.15.
106. **松尾洋孝**, 高田龍平, 中山昌喜, 清水徹, 春日裕志, 中島宏, 中村好宏, 高田雄三, 中村真希子, 櫻井裕, **四ノ宮成祥**, 鈴木洋史, **市田公美**: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の解析による高尿酸血症の新規病態の解明. **第 23 回日本疫学会**, 大阪, 2012.1.24-2012.1.26.
107. 中山昌喜, **松尾洋孝**, 高田雄三, 中島宏, 佐藤弘樹, 中村好宏, 森厚嘉, 内藤真理子, 菱田朝陽, 若井建志, 清水聖子, 及川雄二, 丹羽和紀, 櫻井裕, **市田公美**, **浜島信之**, **四ノ宮成祥**: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の変異が血清尿酸値におよぼす影響. **第 23 回日本疫学会**, 大阪, 2012.1.24-2012.1.26.
108. 内海由貴, **松尾洋孝**, 高田龍平, 中山昌喜, 清水徹, 春日裕志, 中島宏, 中村好宏, 高田雄三, 河村優輔, 中村真希子, 櫻井裕, 細谷龍男, **四ノ宮成祥**, 鈴木洋史, **市田公美**: 高尿酸血症の新たな発症機序の解明: ABCG2 の機能低下による腸管からの尿酸排泄低下. 第 7 回日本トランスポーター研究会年会, 京都, 2012.6.9-2012.6.10.
109. **Matsuo H**, Sander SE, Hamann M, Richter A, Hamada T, Nakayama A, Utsumi Y, Kawamura Y, Hiroyuki O, Kaida K, Kobayashi Y, Kamakura K, **Shinomiya N**: Genetic analysis of paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC/PNKD); Patient and hamster model study, the 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.6.17-2012.6.21.
110. **松尾洋孝**, 高田龍平, 中山昌喜, 清水徹, 春日裕志, 中島宏, 中村好宏, 高田雄三, 河村優輔, 内海由貴, 中村真希子, 櫻井裕, 細谷龍男, **四ノ宮成祥**, 鈴木洋史, **市田公美**: ABCG2 遺伝子変異に基づく高尿酸血症の病態解明と新規病型分類. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 東京, 2012.10.25-2012.10.27.
111. 中山昌喜, **松尾洋孝**, 高田龍平, 清水徹, 春日裕志, 中島宏, 中村好宏, 高田雄三, 河村優輔, 内海由貴, 中

- 村真希子、櫻井裕、細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美：ABCG2機能低下による「腎外排泄低下型」高尿酸血症。日本薬理学会関東部会，東京，2012.10.20-2012.10.27.
112. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Utsumi Y, Ogata H, Nakamura M, Sakurai Y, Hosoya T, Shinomiya N, Suzuki H, Ichida K. Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia, 2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, USA, 2012.11.6-2012.11.10.
113. 高田雄三、松尾洋孝、中山昌喜、中島宏、松村耕治、鈴木康司、浜島信之、櫻井裕、四ノ宮成祥、小林靖：全自動 SNP タイピング装置を利用した痛風の遺伝子タイピング。日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会，京都，2012.11.7-2012.11.9.
114. 内海由貴，松尾洋孝，岡田千沙，Sander SE, Richter A, 中山昌喜，加藤八重，寺重翔，鎌倉恵子，四ノ宮成祥。不随意運動モデルハムスター  $dt^{sz}$  における病因分子の探索。第 89 回日本生理学会大会。松本，2012.3.29-2012.3.31.
115. 高田雄三，松尾洋孝，中山昌喜，河村優輔，井上寛規，松村耕治，四ノ宮成祥，小林靖。痛風リスク遺伝子検査法の確立。第 22 回生物試料分析科学会年次学術集会。福岡，2012.3.10-2012.3.11.
116. Matsuo H, Takada Y, Nakayama A, Utsumi Y, Shinomiya N. Genotyping ABCG2 to estimate gout risk- for practical use in the clinical setting. 4<sup>th</sup> *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) special meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins (ABC2012)*. Innsbruck, Austria, 2012.3.3-2012.3.9.
117. Nakayama A, Matsuo H, Ichida K, Takada T, Takada Y, Nakashima H, Nakamura T, Sakurai Y, Hamajima N, Suzuki H, Shinomiya N. Changes in uric acid levels with dysfunctional ABCG2 and novel pathophysiological model of hyperuricemia. 4<sup>th</sup> *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) special meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins (ABC2012)*. Innsbruck, Austria, 2012.3.3-2012.3.9.
118. 高田雄三，松尾洋孝，中山昌喜，四ノ宮成祥，鈴木晟幹。実用化に向けた痛風リスク遺伝子タイピング。第 9 回臨床福祉研究学術集会。東京，2012.2.25-2012.2.26.
119. 中山昌喜，松尾洋孝，市田公美，高田龍平，井上寛規，岡田千沙，四ノ宮成祥。大規模健診サンプルを用いた ABCG2 遺伝子多型と血清尿酸値との関連解析。第 45 回日本痛風・核酸代謝学会総会。奈良，2012.2.16-2012.2.17.
120. 佐々木裕明，高田雄三，松尾洋孝，中山昌喜，高島瑤子，内海由貴，河

- 村優輔, 四ノ宮成祥. 痛風遺伝子 ABCG2 の迅速診断法の確立. **第 57 回防衛衛生学会**. 東京, 2012.2.2.
121. 寺重翔, 松尾洋孝, 岡田千沙, 濱田剛, 小縣開, 加藤八重, 尾上裕行, 海田賢一, 小林靖, 鎌倉恵子, 四ノ宮成祥. 不随意運動モデルハムスター<sup>sz</sup>における候補遺伝子 *MR-1* の解析. **第 57 回防衛衛生学会**. 東京, 2012.2.2.
122. 中山昌喜, 松尾洋孝, 及川雄二, 高田雄三, 中島宏, 中村好宏, 井上寛規, 森厚嘉, 内藤真理子, 菱田朝陽, 若井建志, 丹羽和紀, 櫻井裕, 浜島信之, 四ノ宮成祥. 痛風病因遺伝子 ABCG2 の変異と血清尿酸値との関連. **第 22 回日本疫学会学術総会**. 東京, 2012.1.26-2012.1.28.
123. 高田雄三, 松尾洋孝, 藤井安宇美, 井上寛規, 中山昌喜, 松村耕治, 鈴木洋史, 浜島信之, 四ノ宮成祥, 丹羽和紀, 小林靖. High Resolution Melting 法による ABCG2 遺伝子の SNP タイピング. **日本 DNA 多型学会第 20 回学術集会**. 横浜, 2011.12.1-2011.12.2.
124. 松尾洋孝. 痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子の同定と病態の解明. **東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科リサーチカンファランス**. 東京, 2011.11.29.
125. 松尾洋孝, 岡田千沙, 濱田剛, 中山昌喜, 内海由貴, 河村優輔, 尾上裕行, 海田賢一, 守本祐司, 小林靖, 鎌倉恵子, 四ノ宮成祥. 発作性ジストニー性舞踊アテトーゼの病因分子の探索; 家系症例と疾患モデル動物の遺伝学的解析. **日本人類遺伝学会第 56 回大会**. 千葉, 2011.11.9-2011.11.12.
126. Okada C, Matsuo H, Sander SE, Hamann M, Richter A, Hamada T, Nakayama A, Utsumi Y, Kawamura Y, Onoue H, Kaida K, Kobayashi Y, Kamakura K, Shinomiya N. Molecular pathogenesis for paroxysmal involuntary movements as a channelopathy. genetic analysis of human cases and an animal model. **2011 International congress of human genetics**. Montreal, Canada, 2011.10.11-2011.10.15.
127. 松尾洋孝. ABCG2 の遺伝子多型と痛風リスク. **第 84 回生化学会シンポジウム**. 京都, 2011.9.21-2011.9.24.
128. 岡田千沙, 松尾洋孝, 濱田剛, 中山昌喜, 内海由貴, 河村優輔, 尾上裕行, 海田賢一, 守本祐司, 小林靖, 鎌倉恵子, 四ノ宮成祥. 発作性神経疾患をきたす膜輸送体病の病因分子の探索. **第 84 回日本生化学会大会**. 京都, 2011.9.21-2011.9.24.
129. 四ノ宮成祥, 吉森篤史, 高橋哲, 中山昌喜, 松尾洋孝, 守本祐司, 佐伯和徳, 高澤涼子, 田沼靖一. Met チロシンキナーゼを標的とした低分子抗腫瘍薬開発の試み. **第 29 回日本ヒト細胞学会学術集会**. 富山, 2011.8.20-2011.8.21.
130. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Takada Y, Inoue H, Kawamura Y, Utsumi Y,

- Sakurai Y, Hosoya T, Suzuki H, Kanai Y, Shinomiya N. Gout is caused by common dysfunctional variants of *ABCG2/BCRP*. *BioMedical Transporters 2011*. Grindelwald, Switzerland, 2011.8.7-2011.8.11.
131. 四ノ宮成祥, 中山昌喜, 松尾洋孝, 守本祐司, 藤田真敬, 立花正一, 鈴木信哉. 細胞培養系を用いた一酸化炭素中毒神経障害メカニズム解析の試み. *第 8 回日本臨床高気圧酸素・潜水医学会*. 東京, 2011.8.5.
132. 松尾洋孝. 尿酸排泄トランスポーター *ABCG2/BCRP*: 痛風の主要病因と個人裁量の展望. *金沢大学薬学シンポジウム 2011 -創薬動態フォーラム in 金沢*. 金沢, 2011.7.29.
133. 松尾洋孝. 痛風の主要病因遺伝子 *ABCG2/BCRP* の解明とオーダーメイド医療の可能性. *流山市医師会学術講演会*. 流山, 2011.6.15.
134. 河村優輔, 松尾洋孝, 岡田千沙, 濱田剛, 中山昌喜, 内海由貴, 尾上裕行, 海田賢一, 守本祐司, 小林靖, 鎌倉恵子, 四ノ宮成祥. 発作性神経疾患をきたす膜輸送体病. 大家系症例の臨床遺伝学的解析と疾患モデル動物の評価. *第 6 回トランスポーター研究会 年会*. 仙台, 2011.6.11-2011.6.12.
135. 松尾洋孝. 痛風・高尿酸血症の新規診断・治療ターゲット: 主要病因遺伝子 *ABCG2/BCRP*. *第 2 回福岡核酸代謝研究会*. 福岡, 2011.6.9.
136. 高田雄三, 松尾洋孝, 丹羽和紀, 四ノ宮成祥. 痛風リスク遺伝子の迅速 SNP タイピング. *第 60 回日本医学検査学会*. 東京, 2011.6.4-2011.6.5.
137. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Chiba T, Takada Y, Inoue H, Kawamura Y, Utsumi Y, Suzuki K, Watanabe S, Sakurai Y, Hosoya T, Suzuki H, Hamajima N, Shinomiya N. *ABCG2* is a major causative gene for gout. *The 1st Symposium of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR)*. Taipei, Taiwan, 2011.4.15-2011.4.17.【Young Investigator Award 受賞】
138. 高田龍平, 市田公美, 松尾洋孝, 中山昌喜, 村上啓造, 山梨義英, 春日裕志, 四ノ宮成祥, 鈴木洋史: *ABCG2/BCRP* による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症を引き起こす. 日本薬剤学会第 25 年会, 神戸, 2012.5.24-2012.5.26.
139. 田代雄祐, 酒井玲, 牧野利明, 杉浦智子, 加藤将夫, 高田龍平, 鈴木洋史, 松尾洋孝, 水上元. 蛇床子の尿酸トランスポーター *URAT1* 阻害作用とその活性成分. 第 42 回日本東洋医学会東海支部学術総会, 名古屋, 2012.11.11.
140. 田代雄祐, 酒井玲, 牧野利明, 水上元, 杉浦智子, 加藤将夫, 高田龍平, 鈴木洋史, 松尾洋孝 (順不同) 生薬からの尿酸トランスポーター *URAT1* 阻害物質の探索. 日本生薬学会第 59 回年会, 千葉, 2012.9.17.-18.
141. 高田龍平, 市田公美, 松尾洋孝, 中山昌喜, 村上啓造, 山梨義英, 春日裕

- 志、四ノ宮成祥、鈴木洋史  
ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症をもたらす。第 6 回トランスポーター研究会九州部会，福岡，2012.9.1.
142. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史  
ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症の原因となる。医療薬学フォーラム 2012/第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム，福岡，2012.7.14.-15.
143. Danjoh I, Nakamura Y. Development of a robust method for establishing B cell lines using Epstein-Barr Virus. 第 71 回日本癌学会，札幌，2012.9.19-2012.9.21.
144. Danjoh I, Shirota R and Nakamura Y. Development of a robust method for establishing B cell lines using Epstein-Barr Virus. 2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, USA, 2012.11.6-2012.11.10.
145. 山本敏充、佐久間雅宣、加納祐一、川口裕佳、檀上稻穂、中村幸夫。南米少数民族における Y ハプログループの比較。第 66 回日本人類学会，日吉，2012.11.2-2012.11.4.
146. 檀上稻穂、城田涼子、中村幸夫。Epstein-Barr virus を用いた B 細胞株樹立の効率に影響を与える因子の探索。第 35 回日本分子生物学会，博多，2012.12.11-2012.12.14.

## B. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特許（出願中）：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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

研究分担報告書

腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子群の網羅的解析系の開発

研究分担者 小崎 健次郎

慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 教授

## 研究要旨

本研究は、臨床診断が困難である腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患を遺伝子診断により原因を特定し、合併症を回避することによって質の高い診療を提供することを目的としている。初年度は、遺伝子診断を行う臨床的意義が高いと思われる腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患を選定し、ターゲット・エンリッチメントのためのシステムを設計した。79個の腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子の蛋白質コーディング全領域を網羅的に解析する系を設計できた。腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の遺伝子診断ネットワークの構築の基盤を整備された。

## A. 研究目的

本研究は次世代シーケンサーを用いることにより、臨床診断が困難である腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患を遺伝子診断により原因を特定し、合併症を回避することによって質の高い診療を提供することを目的としている。初年度は、遺伝子診断を行う臨床的意義が高いと思われる疾患を選定し、ターゲット・エンリッチメントのためのシステムを設計した。

## B. 研究方法

### ①解析系の設計

比較的頻度の高い腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子79個の遺伝子をリストアップした。これらの遺伝子を標準的な登録番号(カリフォルニア大学サンタクルツ校ゲノムデータベース UCSD ID)に変換した。患者ゲノムDNAからこれらの遺伝子に対応する領域を効率的に回収するためのオリゴヌクレオチドアレイを設計した。具体的にはAgilent社のカスタムマイクロアレイを用いることとし、同社のマイクロアレイ設計ソフトウェアである「eArray」を使用した。eArrayで自動設計したカスタムキットにはGC含量が高い領域や反復配列の混入を避けるために、複数のエクソン領域でプローブが未設計であった。そこでプローブの配列とUCSCのエクソン位置情報を比較し、可能な限り未設計領域へ新たにプローブを追加設計し、Agilent社に合成を依頼した。

### ②ヒトゲノムDNAの前処理

市販ヒトDNAに対して、インターカレーション法による精密なDNA濃度測定を行い、Covaris社製超音波破砕機を用い、至適条件下で、約300bpへ断片化した。これをベックマン社AMPure磁性ビーズを用いて精製しSureSelectターゲットエンリッチメントライブラリーとハイブリダイズさせ、解析対象となる腎・泌尿

器系の稀少遺伝性疾患を濃縮した。コントロール(市販)のゲノムDNAはインデックスタグを付加し増幅し、イルミナ社製次世代シーケンサーMiSeqを用いて塩基配列データを創出した。品質チェックを経て参照ゲノムDNA配列上へのマッピングを行った。

③ 変異の同定のためのデータの可視化  
得られたDNA配列データをヒトの標準的なゲノム配列に整列(アラインメント)し、アラインメントのあとのデータ解析にはグラフィカルユーザーインターフェースを有するプログラムを使用した。

## C. 研究結果

### ①解析系の設計

79個の腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子の蛋白質コーディング全領域を網羅的に解析する系を設計可能であった。パネルに搭載した遺伝子群を別表に示す。

②次世代シーケンサーからの粗配列の出力  
ターゲット濃縮(アジレント社SureSelect)とデスクトップ型シーケンサー(イルミナ社MiSeq)を用いた。

### ③粗配列のアラインメント

次世代シーケンサーからDNA配列と塩基毎の精度がfastqフォーマットで出力した。そこで、得られたfastqファイルをヒト参照配列にbwa(<http://bio-bwa.sourceforge.net/>)によりアラインメントした。

### ④アノテーション

SnPEffプログラムを用いて、点変異やindelに対してアノテーションを行うことができた。

#### D. 考察

初年度は、計画通り、次世代シーケンサーを用いて腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の遺伝子解析系を作成することが出来た。臨床症状から、特定の疾患が疑われ、当該疾患の原因とされる遺伝子にナンセンス変異やフレームシフト変異など、明らかに病的意義がある変化については、解釈に困難を要することは無い。しかし、鑑別疾患に含まれる複数の疾患の原因遺伝子にミスセンス変異が複数個同定された場合には、病的意義の解釈が容易ではない。

dbNSFPスコアが参考になるが、決定的ではない。常染色体優性遺伝の孤発例であれば、両親の検体を調べ、デノボ変異であるかどうかを確認することが望まれる。また、常染色体劣性遺伝病の場合、同一遺伝子について異なるアミノ酸置換の複合ヘテロ接合体となっていることが確認されれば、当該遺伝子は、その患者の疾患の原因遺伝子である可能性は示唆されるが、特定することは難しいと考えられた。日本人におけるアミノ酸置換のレパートリーを蓄積し、研究者間で共有してゆく必要があると考えられた。また、臨床診断の重要性が改めて認識された。

#### E. 結論

本年度の成果によりカスタムキットとMiSeqにより、およそ80個の腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子を網羅的に解析する事が可能となった。来年度は、研究班内外から検査依頼を受け入れる計画である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158(3):514-518.
2. ○Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A*. 2012;158(5):1219-1220.
3. Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung disease: severe end of X-linked hydrocephalus spectrum. *Am J Med Genet A*. 2012;158(4):812-5.
4. Tanaka R, Takenouchi T, Uchida K, Sato T, Fukushima H, Yoshihashi H,

Takahashi T, Tsubota K, Kosaki K. Congenital corneal staphyloma as a complication of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158(8):2000-2002.

5. ○Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom*. 2012;52(2):82-86.
6. Nomura T, Takenouchi T, Fukushima H, Shimozato S, Kosaki K, Takahashi T. Catastrophic Autonomic Crisis With Cardiovascular Collapse in Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1. *J Child Neurol*. 2012 Aug 16.
7. Takenouchi T, Enomoto K, Nishida T, Torii C, Okazaki T, Takahashi T, Kosaki K. 12q14 microdeletion syndrome and short stature with or without relative macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2542-4.
8. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2537-41.
9. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2621-3.
10. Osumi T, Miharuru M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H. The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;15;59(7):1332-3.

##### 2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得 なし

- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

別表

ABCG2	URIC ACID CONCENTRATION, SERUM, QUANTITATIVE TRAIT LOCUS
ACTN4	NEPHROTIC SYNDROME, TYPE 1; NPHS1
ADAMTS13	Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome
AGXT	HYPEROXALURIA, PRIMARY, TYPE I
APOE	LIPOPROTEIN GLOMERULOPATHY; LPG
APRT	ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE DEFICIENCY; APRTD
AQP2	DIABETES INSIPIDUS, NEPHROGENIC, AUTOSOMAL
ATP6VOA4	RENAL TUBULAR ACIDOSIS, DISTAL, AUTOSOMAL RECESSIVE; RTADR
ATP6V1B1	RENAL TUBULAR ACIDOSIS, DISTAL, WITH PROGRESSIVE NERVE DEAFNESS
ATP7B	WILSON DISEASE
AVPR2	DIABETES INSIPIDUS, NEPHROGENIC, X-LINKED
BSND	BARTTER SYNDROME, TYPE 4A
CA2	OSTEOPETROSIS, AUTOSOMAL RECESSIVE 3
CASR	HYPOPARATHYROIDISM, FAMILIAL ISOLATED; FIH
CD2AP	FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS 3, SUSCEPTIBILITY TO; FSGS3
CD46	HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL, SUSCEPTIBILITY TO, 2; AHUS2
CEP290	MECKEL SYNDROME, TYPE 4; MKS4
CFH	HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL, SUSCEPTIBILITY TO, 1; AHUS1
CFI	HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, ATYPICAL, SUSCEPTIBILITY TO, 3; AHUS3
CLCN5	DENT DISEASE 1
CLCNKB	BARTTER SYNDROME
CLDN16	HYPOMAGNESEMIA 3, RENAL; HOMG3
CLDN19	HYPOMAGNESEMIA 5, RENAL, WITH OCULAR INVOLVEMENT; HOMG5
COL4A3	ALPORT SYNDROME, AUTOSOMAL
COL4A4	ALPORT SYNDROME, AUTOSOMAL
COL4A5	ALPORT SYNDROME, X-LINKED
COQ2	COENZYME Q10 DEFICIENCY, PRIMARY, 1; COQ10D1
CTNS	CYSTINOSIS, NEPHROPATHIC; CTNS
FGF23	HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, AUTOSOMAL DOMINANT; ADHR
FN1	GLOMERULOPATHY WITH FIBRONECTIN DEPOSITS 2; GFND2
FXYD2	Autosomal dominant isolated renal magnesium loss
GALNT3	TUMORAL CALCINOSIS, HYPERPHOSPHATEMIC, FAMILIAL; HFTC
GLIS2	NEPHRONOPHTHISIS 7; NPHP7
GRHPR	HYPEROXALURIA, PRIMARY, TYPE II; HP2
HNF1B	RENAL CYSTS AND DIABETES SYNDROME
HPRT1	KELLEY-SEEGMILLER SYNDROME
INVS	NEPHRONOPHTHISIS 2; NPHP2
IQCB1	SENIOR-LOKEN SYNDROME 5; SLSN5
KCNA1	autosomal dominant hypomagnesemia and myokymia
KCNJ1	BARTTER SYNDROME, ANTENATAL, TYPE 2
KCNJ10	SESAME Syndrome

LMX1B	NAIL-PATELLA SYNDROME; NPS
NPHP1	NEPHRONOPHTHISIS 1; NPHP1
NPHP3	NEPHRONOPHTHISIS 3; NPHP3
NPHP4	NEPHRONOPHTHISIS 4; NPHP4
NPHS1	NEPHROTIC SYNDROME, TYPE 1; NPHS1
NPHS2	NEPHROTIC SYNDROME, TYPE 2; NPHS2
NR3C2	PSEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE I, AUTOSOMAL DOMINANT; PHA1A
OCRL	LOWE OCULOCEREBRORENAL SYNDROME; OCRL, ENT DISEASE 2
PAX2	PAPILLORENAL SYNDROME
PHEX	HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, X-LINKED DOMINANT; XLHR
PKD1	POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE 1; PKD1
PKHD1	POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE, AUTOSOMAL RECESSIVE; ARPKD
PLCE1	NEPHROTIC SYNDROME, TYPE 3; NPHS3
ROBO2	VESICoureTERAL REFLUX 2; VUR2
RPGRIP1L	RPGRIP1L
SCNN1A	PSEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE I, AUTOSOMAL RECESSIVE; PHA1B
SCNN1B	PSEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE I, AUTOSOMAL RECESSIVE; PHA1B
SCNN1G	PSEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE I, AUTOSOMAL RECESSIVE; PHA1B
SLC12A1	BARTTER SYNDROME, ANTENATAL, TYPE 1
SLC12A3	GITELMAN SYNDROME
SLC17A5	SIALURIA, FINNISH TYPE
SLC22A12	HYPOURICEMIA, RENAL, 1; RHUC1
SLC2A2	FANCONI-BICKEL SYNDROME; FBS
SLC2A9	HYPOURICEMIA, RENAL, 2; RHUC2
SLC3A1	CYSTINURIA
SLC4A1	RENAL TUBULAR ACIDOSIS, DISTAL, WITH HEMOLYTIC ANEMIA
SLC4A4	RENAL TUBULAR ACIDOSIS, PROXIMAL, WITH OCULAR ABNORMALITIES AND MENTAL RETARDATION
SLC5A2	RENAL GLUCOSURIA; GLYS1
SLC7A9	CYSTINURIA
TRPC6	FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS 2; FSGS2
TSC1	TUBEROUS SCLEROSIS 1; TSC1
TSC2	TUBEROUS SCLEROSIS 2; TSC2
UMOD	HYPERURICEMIC NEPHROPATHY, FAMILIAL JUVENILE, 1; HNFJ1
VHL	VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME; VHL
WNK1	SEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE IIC; PHA2C
WNK4	PSEUDOHYPOALDOSTERONISM, TYPE IIB; PHA2B
WT1	DENYS-DRASH SYNDROME; DDS
XDH	ANTHINURIA, TYPE I

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

研究報告書

希少難治性腎疾患におけるiPS細胞作製・病態解析

分担研究者 仲里 仁史

熊本大学大学院生命科学研究部 小児科学分野 准教授

協力研究者 米田 香織

熊本大学医学部附属病院 小児科 医員

協力研究者 江良 拓実

熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野 教授

#### 研究要旨

人工多能性幹細胞 (iPS細胞) は、希少疾患やモデルマウスのない疾患の解析において有用であり、希少難治性腎・泌尿器疾患群においても重要な解析手段となると考えられる。iPS細胞の樹立過程においては患者の体細胞採取が必須である。小児患者に最も負担が少ないものとして末梢血からの採取が挙げられる。我々は、Alport症候群、4p monosomyの症例の末梢血T細胞を採取し、センダイウイルスベクターを用いてOct3/4・Sox2・KLF4・c-Mycを導入し、iPS細胞を樹立した。

今後、多彩な症状をもつ希少難治性腎疾患患者を対象として、非侵襲的に血液細胞由来のiPS細胞を樹立し、病態解明および治療薬の開発を目指す。

#### A 研究目的

希少難治性腎疾患における iPS 細胞を作製し、病態解明および治療薬の開発を目指す。

#### B 研究方法

##### iPS細胞作成

以前、我々は Galloway-Mowat 症候群の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を樹立した。今回、より非侵襲的な方法として、本患者の血液細胞由来 iPS 細胞作成を試みた。具体的には、当科にて患者から末梢血を採取し、当大学 発生医学研究所 幹細胞誘導分野(江良拓実 教授)にて末梢血より T リンパ球を培養し、センダイウイルスをベクターとして山中 4 因子 (Oct3/4, Sox2, KLF4, c-Myc) を導入し、iPS 細胞の樹立を試み

た。なお、本患者とご両親に対し、説明文書を用い研究目的や研究方法等につき説明し同意を得、人権および利益の保護に十分配慮した。

#### C 研究結果

##### iPS 細胞作成

患者から末梢血を少量採取し、T リンパ球を回収、培養し、iPS 細胞を樹立した。

血液量は約 2ml から iPS 細胞樹立に十分な細胞数が得られた。血液採取から約4週間で iPS 細胞のコロニーが得られ、樹立効率は 4p monosomy 0.04%、Alport 症候群 0.09%であった。継代培養し、センダイウイルス除去を確認し、それぞれ 5 クローン、8 クロウンを得た。ALP 染色で陽性を確認、免疫染色で NANOG・OCT・SSEA4・