

**厚生労働科学研究費補助金  
(第3次対がん総合戦略研究事業)  
総括研究報告書**

**研究課題：**

**有機溶剤含有物質が胆管がん発症をもたらす分子機構の解明  
(H25-3 次がん-若手-012)**

**研究代表者：**

高田 龍平 (東京大学 医学部附属病院 薬剤部 講師・第一副部長)

**研究分担者：**

豊田 優 (東京大学 医学部附属病院 薬剤部 客員研究員 /  
日本学術振興会特別研究員 S P D )

**【研究要旨】**

適切な労働環境を整備し、職業がんの予防に努めることは、国民の健康増進を目的とした我が国の労働衛生政策上極めて重要な課題である。2012年、ジクロロプロパンやジクロロメタンを主成分とする有機洗浄剤を大量に扱う印刷工場の従業員が高頻度で胆管がんを発症していることが報告された。これらに関連付ける科学的証拠は未だ見出されておらず、ハロゲン化炭化水素への大量曝露と胆管がん発症の因果関係および裏付けとなる分子機構の解明、規制当局への情報提供が切望されている。以上の課題を解決することを目的として、本研究(平成25年度 単年研究)は企画された。

「膜輸送体を介した物質輸送こそが当該分子機構の重要な因子である」という代表者らの着想に基づくと、本研究にて対象とする胆管がん発症機構には、「胆汁に排泄されやすく、胆管・胆嚢に蓄積しやすい化合物」が関与している可能性が高いと考えられた。そこで、胆汁特異的に含まれる関連代謝物を選別する目的で、主要な有機溶剤成分である1,2-ジクロロプロパンを投与した実験動物の胆汁について、網羅的成分分析ならびに非投与群を対照とするメタボローム差異解析を行った。その結果、1,2-ジクロロプロパンに起因し、胆汁排泄される有力な発がん性候補物質として、当該物質のグルタチオン抱合体ならびにその関連代謝物を見出すことに成功した。

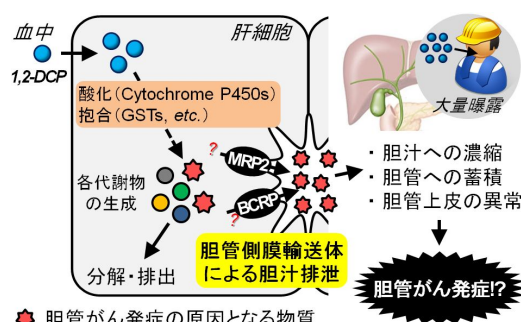
## A. 研究目的

職業がんの予防：労働衛生における発がん性物質の評価と適切な管理は、安全な労働環境整備の上で極めて重要であり、社会的関心の高い課題の一つである。2012年、ジクロロプロパンやジクロロメタンを主成分とする有機洗浄剤を大量に扱う印刷工場の従業員が高頻度で胆管がんを発症していることが報告された（2012年9月21日 日本経済新聞など）。ハロゲン化炭化水素への曝露が胆管がん発症の原因であると強く疑われているが、裏付けとなる分子生物学的証拠は、未だ見出されていない。そこで本研究は、「肝臓中にて生じたハロゲン化炭化水素由来代謝物が膜輸送体を介して胆汁中へ排出される結果、胆管内に蓄積し、発がん性を示す」という独自の着想に基づき、ハロゲン化炭化水素による胆管がん発症リスクおよび分子機構を解明することを目的として企画された。

ハロゲン化炭化水素のげっ歯類への継続投与が、肝癌の発症を誘導することが知られている。原因物質として、

各グルタチオン抱合体の可能性が示唆されているが（Sherratt PJ *et. al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002;179:89-97）胆管がん発症を説明するには至っていない。これは、肝臓と胆管という異なる組織間の物質移動が考慮されていないためである。

代表者らの着想（下図）に基づくと、本研究にて対象とする胆管がん発症機構には、「胆汁に排泄されやすく、胆管・胆嚢に蓄積しやすい化合物」が関与している可能性が高いと考えられた。そこで本研究では、胆汁特異的に含まれる関連代謝物を選別する目的で、1,2-ジクロロプロパンを投与した実験動物の胆汁について、網羅的化合物分析ならびに非投与群を対照とするメタボローム差異解析を行った。



★ 胆管がん発症の原因となる物質

代表者らの仮説：肝臓で代謝されたハロゲン化炭化水素 (1,2-ジクロロプロパン:DCP) が胆管側膜輸送体によって胆汁排泄され、胆管がん発症原因となる!?

## B. 研究方法

### 1. 試薬および材料

1, 2-ジクロロプロパン (1, 2-Dichloropropane, D72182-25G) は SIGMA-ALDRICH 社から購入したものを使用した。オリーブ油は和光純薬工業株式会社製のものを使用した。アセトニトリル溶液 (Optima LC/MS グレード) ならびに 0.1% ギ酸水溶液 (Optima LC/MS グレード) は Fisher Scientific 社から、高速液体クロマトグラフィ用メタノールはナカライテスク社から購入した。

C57BL/6J マウスならびに Wistar ラットは、日本エスエルシー株式会社から購入した。本研究では、いずれも雄、6-10 週齢の動物を用いた。飼育環境は、水道水 (東京都水) およびエサ (滅菌済み固形試料 FR-1、日本クレア社から購入) を自由に与え、室温 25°C、日照サイクル 12 時間 (明期 8:00-20:00, 暗期 20:00-翌 8:00) とした。

### 2. 1, 2-ジクロロプロパン投与動物からの胆汁回収

1, 2-ジクロロプロパンをオリーブ油

に溶解し、投与試料溶液とした。各濃度に調製した投与試料溶液を、1, 2-ジクロロプロパン投与量が 0 もしくは 500 mg/kg B.W.となるように、100  $\mu$ L/20 g B.W.の条件で、ゾンデを用いた経口投与により実験動物に与えた。前投与として、1日1回の投与を3回行い、4回目の投与から4時間後に胆汁を回収した。

胆汁採取に先立ち、ウレタン含有生理食塩水を腹腔内へ投与することで実験動物を麻酔下においた。開腹後すみやかに、胆嚢 (マウスの場合のみ) ならびに腸管結合部位近辺の胆管を絹製縫合糸にて縛るとともに、ピンセットにて注意深く胆管を露出させた。次いで、露出させた胆管を小さく切開し、テフロンチューブ (ユニークメディカル社) を通じて、胆汁を回収し、使用するまで -80°C にて保存した。

### 3. LC-MS/MS 分析

20  $\mu$ L の胆汁を 80  $\mu$ L のメタノールと混合し、十分に混合した。遠心 (15,000  $\times$  g, 15 分) によって得られた上清を注意深く回収し、測定用試料と

した。得られた試料はすみやかに、網羅的成分分析に用いた。

胆汁成分は、液体クロマトグラフィーを用いて分離後、質量分析計にて検出した。具体的には、DIONEX Ultimate 3000RS ( Thermo Fisher Scientific K. K., Yokohama, Japan ) と Thermo Synchronis AQ カラム( 2.1 × 100 mm, 5 μm Thermo Fisher Scientific K. K. )にて構成される液体クロマトグラフィーを用いて試料を分離後、ベンチトップ型 Orbitrap フーリエ変換質量分析計 Q exactive ( Thermo Fisher Scientific K. K. )を用いてフルスキャン検出ならびに MS/MS スペクトルの取得を行った。これらの詳細な分離条件ならびに検出条件を添付資料 1-1 に示した。

#### 4 . メタボローム差異解析

1, 2-ジクロロプロパン投与群と非投与群とにおける胆汁構成成分の違いを見出すためのメタボローム差異解析は、差異解析ソフト SIEVE2.0 ( Thermo Fisher Scientific K. K. )を用いて行った。

SIEVE2.0 は、ラベルフリーで差異・変動解析を行うためのソフトウェアであり、指定した全ての生データファイルを比較し、有意な差を自動で検出することを可能とする。本研究では、低分子用アルゴリズムを使用し、フルスキャンマススペクトルデータに対して、アライメントならびにピーク検出を自動で行った。詳細な解析条件を添付資料 1-2 にまとめた。SIEVE2.0 による差異解析の結果、コントロール群に対し、サンプル群 ( 1, 2-ジクロロプロパン投与群 )にて増加しており、有意な差異があるピークを選別した。選別したピークについて、Qual Browser ソフトウェアを用いて、取得されたフルスキャンデータより組成解析を、MS/MS データより構造解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究におけるすべての動物実験は東京大学大学院医学系研究科・医学部に設置されている動物実験委員会の承認を得た上で、東京大学大学院医学系研究科・医学部動物実験指針を遵守して実施された。

## C. 結果

### 1. 1, 2-ジクロロプロパン投与マウスの胆汁分析

「肝臓中にて生じたハロゲン化炭化水素由来代謝物が膜輸送体を介して胆汁中へ排出される結果、胆管内に蓄積し、発がん性を示す」という代表者らの仮説を検証するために、1, 2-ジクロロプロパンならびにその代謝物が胆汁排泄されるかどうかをメタボローム差異解析により検討した。1, 2-ジクロロプロパン投与マウスの胆汁成分（サンプル群）を非投与マウスの胆汁成分（コントロール群）と比較した結果、サンプル群において有意な増加が認められた代謝物として、添付資料2-1に示した13化合物を見出すことができた。精密質量に基づく組成解析の結果、13化合物のうち1化合物（化合物 No.12）に、1, 2-ジクロロプロパン由来と考えられる塩素が含まれていた。一方、我々が検証した限りにおいて、1, 2-ジクロロプロパンそのものに対応するシグナルは認められなかった。1, 2-ジクロロプロパンは脂溶性が高い物質であり（ $\log P = 1.98$ ）、胆汁中に直接排泄されるとは考えにくい

ため、妥当な結果である。以上のことから、生体内にて代謝された1, 2-ジクロロプロパンが胆汁排泄されていたことが強く示唆された。

さらに見出された化合物の構造解析を進めた結果、MS/MS スペクトル情報と合わせ、添付資料 2-2 に示す推定構造が見出された。各化合物に対応するマスキロマトグラム、フルスキャンスペクトル、組成解析結果、MS/MS スペクトルをそれぞれ添付資料 2-3 に示した。本研究にて使用した Orbitrap フーリエ変換質量分析計は、精密質量を極めて正確に測定できることを特徴としている。そのため、同位体ピーク情報や MS/MS 情報と合わせることで、分析対象化合物の組成式ならびに構造を決定することができた。

なお、本研究戦略は上述のように、化学物質が有する危険性を物質動態変動と代謝物構造の観点から類推することを可能とする。そのため、安全性が確認されていない化学物質の危険性を早きに評価するための系として極めて有用であると考えられる。

## 2. 胆汁中における 1, 2-ジクロロプロパンの代謝経路の推定

上述までの結果にて得られた構造情報をもとに、胆汁中における 1, 2-ジクロロプロパンの代謝経路を推定した（添付資料 2-4）。その結果、1, 2-ジクロロプロパンがグルタチオン抱合体として胆汁排泄されていることが認められた。さらに、グルタチオン分子由来と考えられる硫黄元素への結合パターンから、少なくとも 2 つの異なる経路で 1, 2-ジクロロプロパンが代謝されている可能性が考えられた。

## 3. 1, 2-ジクロロプロパン投与マウスの胆汁分析

ラットを用いて同様の検討を行ったところ、1, 2-ジクロロプロパン投与ラット胆汁から、1, 2-ジクロロプロパン由来代謝物を特異的に検出することができた（添付資料 2-5）。塩素を含む構造を有する化合物 No.12 の存在を認めることができたことから、ラットにおいても、生体内にて代謝された 1, 2-ジクロロプロパンが胆汁排泄されていたことが確かめられた。

## D. 考察

本研究では、1, 2-ジクロロプロパンへの曝露とヒトにおける胆管がん発症との関連性やそれを裏付ける分子機構の解明を目的として、1, 2-ジクロロプロパン投与依存的に胆汁排泄される化合物を探索した。実験動物の胆汁を用いたメタボローム差異解析の結果、有力な発がん性候補物質としてグルタチオン抱合された 1, 2-ジクロロプロパンが胆汁排泄されることが見出された。

1, 2-ジクロロプロパンの代謝経路については、ヒトにおける代謝経路は解明されていないものの、Cypによる酸化代謝を受けた後に、グルタチオン抱合酵素（GST）によってグルタチオン抱合を受ける経路が存在することが、ラットを用いた検討などにより示されている（Timchalk C *et. al.*, *Toxicology* 1991;68:291-306, Guengerich FP *et. al.*, *Environ. Health Perspect.* 1992;98:75-80）。また、他のハロゲン化炭化水素について報告があるように（Anders MW. *Chem. Res. Toxicol.* 2008;21:145-159.）、上述のCypを介し

た代謝経路が飽和した場合などにおいて、1, 2-ジクロロプロパンがGSTによる直接的なグルタチオン抱合を受けられる可能性があると考えられる。本研究において、代謝経路が異なる2つの1, 2-ジクロロプロパン代謝物が胆汁中に見出されたことは、これらの知見と一致するものであり、肝臓にて代謝された当該化合物が胆汁排泄されることを強く裏付けるものである。

1, 2-ジクロロプロパンが変異原性をもたらし機構については、グルタチオン抱合ジクロロプロパン代謝物のうち、特に塩素を含む構造体がエピスルホニウムイオン状態となり核酸と結合することでDNA損傷をもたらす可能性が考えられる。実際、1, 2-ジクロロプロパンの構造類自体である1, 2-ジブロモエタンや1, 2-ジクロロエタン、1, 2-ジブロモ-3-クロロプロパンに関する代謝経路の研究から、これらのハロゲン化炭化水素がグルタチオン抱合を受け、一連の代謝過程で変異原性を示す中間代謝物が生じることが報告されている ( Anders MW. *Chem. Res. Toxicol.* 2008;21:145-159. )。この中間

代謝物はいずれもエピスルホニウムイオン型であり、グアニン付加体を形成する。マウスに対する1, 2-ジクロロプロパンの強制経口投与試験の結果、肝細胞腺腫ならびに肝細胞がんの発生率が有意に増加したことが示されていること ( *National Toxicology Program Technical Report Series* No.263, NIH Publication, 1986 ) と合わせて考えると、1, 2-ジクロロプロパンが同様の機構で発がん性を示す可能性は十分に高い。本研究にて、対象とするグルタチオン抱合体が発がん性を有することを直接確認できたわけではないものの、極めて有力な発がん性候補物質を見出せたことになる。今後、当該物質がヒトにおいても生成・胆汁排泄・胆管内に蓄積しているかどうかについて臨床検体などを用いて検証することが重要となるだろう。

1, 2-ジクロロプロパンが体内に蓄積することで、マウスでは肝臓がん、ヒトでは胆管がんのリスクが増大する原因としては、発がん性候補物質の生成ならびに胆汁排泄量に関する種差が考えられる。前者に關与する分子種

としてチトクロムP450やグルタチオン抱合酵素が、後者に関与する分子種として胆管側膜に局在しグルタチオン抱合体の胆汁排泄を担うMRP2 (ABCC2) が、それぞれ想定される。先に述べた臨床的検討に加え、関連が想定された各分子種の基質特異性や発現量に関する種差を包括的に理解し、発がん性候補物質の胆汁移行量を定量的に議論することが、ヒトにおける胆管がん発がんリスクを評価する上で重要となるだろう。

本研究にて対象とした胆管がん発がん機序に関して、GSTが関与する可能性が見出されたことは、以下に示す個人差の観点からも興味深い。ヒトGST遺伝子は、その発現組織や局在に応じて、複数のサブクラスに分類されている。その中でもGSTM1ならびにGSTT1遺伝子については、機能欠損に対応するアレルが高頻度(10-60%)に存在することが世界規模で認められている (Kato T *et. al.*, *Carcinogenesis* 1996;17:1855-1859)。GSTT1が1, 3-ジクロロプロパンの代謝に関与することがすでに見出されていることから

(Fujimoto K *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.* 2007;12:2196-2202)、本研究にて着目した1, 2-ジクロロプロパンひいてはハロゲン化炭化水素のグルタチオン抱合にGSTT1が関与している可能性が高い。そのため、胆管がん発症リスクに関する個人差を明らかにするという観点からも、更なる研究が行われることが期待される。

本研究は、今日においてもほとんど明らかとされていない胆管がん発がん機序について、胆汁を介した発がん性物質への曝露が重要であるという新たな着眼点を提案するものである。この考えが正しければ、胆汁排泄される生体外異物(由来代謝物)だけでなく、食生活や職住環境に応じた胆汁成分の変動が、胆管がん発がんリスクに影響を与えることは想像に難くない。胆管がんは難治性のがんであるため、その予防や治療法の確立に向けた国民的関心は高い。今後の研究の進展によって、より詳細な分子機構や胆管上皮細胞における創薬標的分子、関連バイオマーカーなどが見出されることが期待される。



## E. 結論

1,2-ジクロロプロパン投与動物の胆汁を用いたメタボローム差異解析の結果、胆汁中に含まれる有力な発がん性候補物質としてグルタチオン抱合ジクロロプロパン代謝物を見出すことができた。このことは、ハロゲン化炭化水素への大量曝露と職業性胆管がんの発症とを結びつける新たな知見として重要である。今後、変異原性に関する *in vitro* 試験や動物モデルを用いた *in vivo* 発がん性試験、関連分子機構の種差を考慮したヒトへの外挿などの検討が進むことで、より詳細な分子機構が明らかとなり、一般的な胆管がん発症機序や新たな創薬標的分子、関連バイオマーカーの同定につながることを期待される。

## F. 健康危険情報

該当ありません。

## G. 研究発表

以下には 2013 年度に出版された論文のリスト、および 2013 年度に行った学会発表のリストを示す。

### <論文発表>

#### 【原著論文】

1. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Nakashima H, Nakayama A, Chiba T, Naito M, Takada T, Suzuki H, Hamajima N, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A Common Variant of Organic Anion Transporter 4 (OAT4/SLC22A11) Gene Is Associated with Renal Underexcretion Type Gout. **Drug Metab Pharmacokinet.** 2014 Apr 25;29(2):208-10.
2. Suzuki S, Shuto T, Sato T, Kaneko M, Takada T, Suico MA, Cyr DM, Suzuki H, Kai H. Inhibition of post-translational N-glycosylation by HRD1 that controls the fate of ABCG5/8 transporter. **Sci Rep.** 2014 Mar 3;4:4258. ( Scientific Reports は、2011 年 6 月に創刊された、英国ネイチャー・パブリッシ

- ング・グループが発行する学際的電子ジャーナルです。)
3. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Oikawa Y, Takada T, Nakaoka H, Abe J, Inoue H, Wakai K, Kawai S, Guang Y, Nakagawa H, Ito T, Niwa K, Yamamoto K, Sakurai Y, Suzuki H, Hosoya T, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. **Sci Rep.** 2014 Jan 20;4:3755. (本論文は防衛医大よりプレスリリースされ、日本経済新聞などで取り上げられました。)
  4. Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, Chiba T, Nakayama A, Takada Y, Nakamura T, Takada T, Morita E, Naito M, Wakai K, Inoue H, Tatsukawa S, Sato J, Shiono K, Makino T, Satoh T, Suzuki H, Kanai Y, Hamajima N, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Shinomiya N. A common variant of leucine-rich repeat-containing 16A (LRRC16A) gene is associated with gout susceptibility. **Hum Cell.** 2014 Jan;27(1):1-4.
  5. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, Nakamura T, Shimizu S, Chiba T, Sakiyama M, Ushiyama C, Takada T, Inoue K, Kawai S, Hishida A, Wakai K, Hamajima N, Ichida K, Sakurai Y, Kato Y, Shimizu T, Shinomiya N. A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. **Hum Cell.** 2013 Dec;26(4):133-6.
  6. Matsuo H\*, Ichida K\*, Takada T\*, Nakayama A\*, Nakashima H, Nakamura T, Kawamura Y, Takada Y, Yamamoto K, Inoue H, Oikawa Y, Naito M, Hishida A, Wakai K, Okada C, Shimizu S, Sakiyama M, Chiba T, Ogata H, Niwa K, Hosoyamada M, Mori A, Hamajima N, Suzuki H, Kanai Y, Sakurai Y, Hosoya T, Shimizu T, Shinomiya N. (\*: Equally contributed) Common dysfunctional

- variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. **Sci Rep.** 2013;3:2014. (本論文は東京大学よりプレスリリースされ、日本経済新聞、読売新聞などの全国紙やNHK、TBS、日本テレビ、Yahooニュースなどで取り上げられました。)
7. Magdy T, Arlanov R, Winter S, Lang T, Klein K, Toyoda Y, Ishikawa T, Schwab M, Zanger UM. ABCC11/MRP8 polymorphisms affect 5-fluorouracil-induced severe toxicity and hepatic expression. **Pharmacogenomics.** 2013 Sep;14(12):1433-48
8. Yoshikado T\*, Takada T\*#, Yamamoto H, Tan JK, Ito K, Santa T, Suzuki H. (\*: Equally contributed, #: Corresponding author) Ticlopidine, a Cholestatic Liver Injury-inducible Drug, Causes Dysfunction of Bile Formation Via Diminished Biliary Secretion of Phospholipids: Involvement of Biliary-excreted Glutathione-conjugated Ticlopidine Metabolites. **Mol Pharmacol.** 2013 Feb;83(2):552-62. (in top 20 articles published on the same topic selected by BioMedLib( December 25, 2013 ))
9. Ito M, Yamanashi Y, Toyoda Y, Izumi-Nakaseko H, Oda S, Sugiyama A, Kuroda M, Suzuki H, Takada T, Adachi-Akahane S. Disruption of Stard10 gene alters the PPAR $\alpha$ -mediated bile acid homeostasis. **Biochim Biophys Acta. – Mol Cell Biol Lipids** 2013 Feb;1831(2):459-68.

【総説・著書等】

10. 高田龍平、松尾洋孝 ABC トランスポーターによる尿酸輸送 **別冊・医学のあゆみ** (医歯薬出版) 2014年3月 11-5
11. 豊田優、高田龍平 生活習慣病とトランスポーター - コレステロール動態を中心に **別冊・医学のあゆみ** (医歯薬出版) 2014年3月 23-9
12. 高田龍平 ビタミンEとリポタンパク質関連因子およびスカベンジャー受容体の遺伝子多型 **ビタミン** (日本ビタミン学会) 2013年7月20日 87(7), 396-8
13. 高田龍平、松尾洋孝 ABC トランスポーターによる尿酸輸送 **医学のあゆみ** (医歯薬出版) 2013年4月6日 245(1), 11-5
14. 豊田優、高田龍平 生活習慣病とトランスポーター - コレステロール動態を中心に **医学のあゆみ** (医歯薬出版) 2013年4月6日 245(1), 23-9
15. 高田龍平 生活習慣病関連物質のトランスポーターによる体内動態制御に関する研究

Transporter-mediated regulation of pharmacokinetics of lifestyle-related substances **薬学雑誌** (日本薬学会) 2013年4月1日 133(4), 451-61 査読有

< 学会発表 >

【国際学会発表（口頭）】

16. Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Akiyoshi Nakayama, Nariyoshi Shinomiya, Hiroshi Suzuki. Molecular functional analysis of urate transporters related to “urate transport disorders” **Molekulární podstata transportu kyseliny močové a dny (Molecular basis of uric acid transport and gout)** Prague, Czech Republic 2013 年 10 月 15 日
17. Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Kimiyoshi Ichida, Akiyoshi Nakayama, Nariyoshi Shinomiya Genetic analyses of renal hypouricemia type 1 and 2 (RHUC1&2) **Molekulární podstata transportu kyseliny močové a dny (Molecular basis of uric acid transport and gout)** Prague, Czech Republic 2013 年 10 月 15 日
18. Akiyoshi Nakayama, Hirotaka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Tappei Takada, Masayuki Sakiyama, Nariyoshi Shinomiya Urate transporter gene ABCG2, a major causative gene for gout **Molekulární podstata transportu kyseliny močové a dny (Molecular basis of uric acid transport and gout)** Prague, Czech Republic 2013 年 10 月 15 日
19. Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Makoto Hosoyamada, Nariyoshi Shinomiya, Tatsuo Hosoya Mechanism of hyperuricemia induced by ABCG2 dysfunction **Molekulární podstata transportu kyseliny močové a dny (Molecular basis of uric acid transport and gout)** Prague, Czech Republic 2013 年 10 月 15 日
20. Makiko Nakamura, Makoto Hosoyamada, Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, Tatsuo Hosoya, Kimiyoshi Ichida Construction of fluorescent uricase fusion protein for characterization of urate transporters **Molekulární podstata transportu**

**kyseliny močové a dny (Molecular basis of uric acid transport and gout)** Prague, Czech Republic  
2013 年 10 月 15 日

21. Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Akiyoshi Nakayama, Hiroshi Suzuki  
ABCG2/BCRP dysfunction as a major risk factor of gout  
**BioMedical Transporters 2013** St. Moritz, Switzerland  
2013 年 8 月 11 日 ~ 15 日

22. Tappei Takada, Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Akiyoshi Nakayama, Hiroshi Suzuki  
Dysfunction of a urate exporter ABCG2 as a major risk factor of hyperuricemia and gout  
**15th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man** Madrid, Spain  
2013 年 6 月 9 日 ~ 13 日

### 【国際学会発表（ポスター）】

23. Yu Toyoda, Tappei Takada, Hiroshi Nakagawa, Takehito Yamamoto, Yuichi Ikeda, Hideaki Yamamoto,

Hiroshi Miyata, Tuneaki Gomi, Yoh-ichi Tagawa, Toshihisa Ishikawa, Hiroshi Suzuki  
Generation and physiological analysis of ABCG11 transgenic mouse  
**5th FEBS Special Meeting “ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Diseases”** Innsbruck, Austria  
2014 年 3 月 8 日 ~ 14 日

24. Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Tatsuo Hosoya  
Common dysfunctional variants of ABCG2 induce urate overload to the kidney  
**5th FEBS Special Meeting “ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Diseases”** Innsbruck, Austria  
2014 年 3 月 8 日 ~ 14 日

25. Hirotaka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Hiroshi Nakashima, Takahiro Nakamura, Yuzo Takada, Seiko Shimizu, Masayuki Sakiyama, Toshinori Chiba, Nobuyuki

- Hamajima, Yutaka Sakurai, Nariyoshi Shinomiya  
Dysfunctional ABCG2 by common variants is a major cause of early-onset gout **5th FEBS Special Meeting “ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Diseases”** Innsbruck, Austria 2014 年 3 月 8 日 ~ 14 日
26. Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Toru Shimizu, Hiroshi Nakashima, Takahiro Nakamura, Yuzo Takada, Tatsuo Hosoya, Nariyoshi Shinomiya, Kimiyoshi Ichida Common dysfunctional variants of ABCG2 cause renal overload hyperuricemia **2013 Symposium of the Asia Pacific League of Association for Rheumatology** Bali, Indonesia 2013 年 8 月 30 日 ~ 9 月 1 日
27. Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Toru Shimizu, Hiroshi Nakashima, Takahiro Nakamura, Yuzo Takada, Yusuke Kawamura, Yutaka Sakurai, Nariyoshi Shinomiya, Hiroshi Suzuki, Tatsuo Hosoya Common dysfunctional variants of ABCG2 decreases extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia **Up Close and Personalized (UPCP) 2013 (The 2nd International Congress on Personalized Medicine)** Paris, France 2013 年 7 月 25 日 ~ 28 日
28. Masanori Ito, Yoshihide Yamanashi, Yu Toyoda, Hiroshi Suzuki, Tappei Takada, Satomi Adachi-Akahane Disruption of Stard10 Gene alters the PPAR $\alpha$ -mediated bile acid homeostasis **The 2nd HD Physiology International Symposium: Multi-level Systems Biology** Tokyo, Japan 2013 年 6 月 28 日 ~ 29 日
29. Tappei Takada, Yuichi Ikeda, Yu Toyoda, Hiroshi Suzuki Abcg2 dysfunction increases serum uric acid level by decreased intestinal urate excretion **The 2nd HD Physiology International Symposium: Multi-level Systems Biology** Tokyo, Japan 2013 年 6 月 28 日 ~ 29 日

30. Tappei Takada, Kimiyoshi Ichida, Hirotaka Matsuo, Akiyoshi Nakayama, Keizo Murakami, Yoshihide Yamanashi, Hiroshi Kasuga, Hiroshi Suzuki ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion **15th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man** Madrid, Spain 2013年6月9日~13日【受賞】
31. Hirotaka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Toru Shimizu, Masayuki Sakiyama, Tatsuo Hosoya, Nariyoshi Shimiya, Kimiyoshi Ichida ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia **15th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man** Madrid, Spain 2013年6月9日~13日
- 【国内学会発表】**
32. 高田龍平、鈴木洋史 コレステロールおよび脂溶性ビタミンの腸管吸収 Intestinal absorption of cholesterol and fat-soluble vitamins **日本農芸化学会 2014 年度大会** 東京、2014年3月27日~31日
33. 小川真奈、高田龍平、阿部啓子、小林彰子 フラボノイドが胆汁酸およびコレステロール腸管吸収トランスポーター発現に与える影響 Effect of flavonoids on the expression of intestinal bile acid and cholesterol transporters **日本農芸化学会 2014 年度大会** 東京、2014年3月27日~31日
34. 唐木文霞、山梨義英、大金賢司、福田寛充、高田龍平、瀧川孝介、鈴木洋史、橋本祐一 変異体の局在変化を利用した新規 NPC1L1 阻害剤の探索 **日本薬学会第 134 年会** 熊本、2014年3月27日~30日
35. 崎山真幸、松尾洋孝、清水聖子、中山昌喜、高田龍平、市田公美、清水徹、四ノ宮成祥 OAT4 遺伝子変異は腎排泄低下型の痛風と関



- 連する **第 47 回日本痛風・核酸代謝学会総会** 神戸、2014 年 2 月 20 日～21 日
36. 中山昌喜、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、高田雄三、井上寛規、清水聖子、崎山真幸、細山田真、横尾隆、細谷龍男、清水徹、四ノ宮成祥 ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は若年発症痛風の主要な病因である **第 47 回日本痛風・核酸代謝学会総会** 神戸、2014 年 2 月 20 日～21 日
37. 松尾洋孝、市田公美、中山昌喜、高田龍平、久留一郎、細谷龍男、四ノ宮成祥 腎性低尿酸血症の診断指針の検討 **第 47 回日本痛風・核酸代謝学会総会** 神戸、2014 年 2 月 20 日～21 日
38. 松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、中島宏、中村好宏、河村優輔、高田雄三、及川雄二、内藤真理子、菱田朝陽、若井建志、清水聖子、崎山真幸、千葉俊周、森厚嘉、浜島信之、櫻井裕、清水徹、四ノ宮成祥 尿酸輸送体遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異は若年性痛風の主要な原因である **第 24 回日本疫学会学術総会** 仙台、2014 年 1 月 23 日～25 日
39. 中山昌喜、松尾洋孝、清水卓也、高田雄三、中島宏、中村好宏、清水聖子、千葉俊周、崎山真幸、高田龍平、井上勝央、川合紗世、菱田朝陽、若井建志、浜島信之、市田公美、櫻井裕、加藤将夫、清水徹、四ノ宮成祥 輸送体遺伝子 MCT9 のミスセンス変異は腎負荷型の痛風と関連する **第 24 回日本疫学会学術総会** 仙台、2014 年 1 月 23 日～25 日
40. 首藤剛、鈴木伸悟、佐藤卓史、金子雅幸、高田龍平、スイコメリーアン、鈴木洋史、甲斐広文 HRD1 による E3 活性非依存的な膜タンパク質 ABCG8 の翻訳後 N 型糖鎖修飾の抑制 **第 36 回日本分子生物学会年会** 神戸 2013 年 12 月 3 日～6 日
41. 浅見友一、小池晋太郎、豊田優、高田龍平、中村真希子、長谷川弘、市田公美 尿酸排泄トランスポーター ABCG2 による高尿酸血症治療薬輸送の検討 **第 36 回日本分子生物学会年会** 神戸 2013 年

12月3日～6日

42. 高田龍平 尿酸排出トランスポーターABCG2と高尿酸血症・痛風について **生理学研究所研究会 細胞センサーの分子機構・相互関連・ネットワーク研究会** 岡崎 2013年11月28日～29日
43. 高田龍平 トランスポーターによる生活習慣病関連物質の体内動態制御 **第9回平成の会学術講演会** 東京 2013年11月28日
44. 高田龍平、鈴木洋史 トランスポーターによる尿酸動態制御と疾患  
Transporter-mediated regulation of urate and related disorders **第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム** 仙台 2013年11月23日～24日
45. 高田龍平、小西健太郎、山梨義英、山本英明、増尾友佑、豊田優、山本武人、鈴木洋史 ビタミンKの消化管吸収阻害を介したエゼチミブとワルファリンの薬物間相互作用に関する研究 **第35回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム** 東京 2013年11月21日～22日
46. 高田龍平 コレステロール・脂溶性ビタミンの消化管吸収について **第4回機能油脂懇話会/第15回CLA懇話会** 東京 2013年11月2日
47. 小池晋太郎、豊田優、高田龍平、中村真希子、長谷川弘、市田公美 高尿酸血症治療における尿酸排泄トランスポーターABCG2の役割 **第57回日本薬学会関東支部大会** 東京 2013年10月26日
48. 斉藤剛、長野誠、松尾洋孝、高田雄三、高田龍平、市田公美、山口敏和 ABCG2 遺伝子多型検査による痛風予防 **第4回国際観光医療学会学術集会** 京都 2013年10月12日
49. 豊田優、高田龍平、中川大、山本英明、田川陽一、山本武人、五味常明、石川智久、鈴木洋史 ヒトABCC11 発現マウスの作出  
Development of human ABCC11 transgenic mouse **第86回日本生化学会大会** 横浜 2013年9月11日～13日
50. 高田龍平 生活習慣病とトランスポーターに関する研究 **西日本薬剤学研究会 第38回九重セミナー**

- 一 熊本 2013 年 8 月 23 日～24 日
51. 高田龍平、鈴木洋史 脂質異常症治療薬の薬効標的：コレステロールトランスポーター NPC1L1 Pharmacological target for dyslipidemia: a cholesterol transporter NPC1L1 **第 31 回日本ヒト細胞学会学術集会** 所沢 2013 年 8 月 10 日～11 日
52. 崎山真幸、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、中島宏、中村好宏、河村優輔、高田雄三、井上寛規、清水聖子、千葉俊周、浜島信之、鈴木洋史、金井好克、櫻井裕、細谷龍男、清水徹、四ノ宮成祥 若年発症痛風の主たる要因としての ABCG2 遺伝子の機能低下型変異 Common dysfunction variants in ABCG2 gene as a major cause of early-onset gout **第 31 回日本ヒト細胞学会学術集会** 所沢 2013 年 8 月 10 日～11 日
53. 千葉俊周、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、清水徹、中島宏、中村好宏、高田雄三、河村優輔、崎山真幸、井上寛規、岡田千紗、櫻井裕、細谷龍男、鈴木洋史、四ノ宮成祥 ABCG2 の分子機序解明による新規高尿酸血症分類の提唱 New classification of hyperuricemia proposed by molecular mechanism of ABCG2 **第 31 回日本ヒト細胞学会学術集会** 所沢 2013 年 8 月 10 日～11 日
54. 豊田優、高田龍平、中川大、山本英明、田川陽一、山本武人、五味常明、石川智久、鈴木洋史 ABCG11 の生理的機能解析を目指したトランスジェニックマウスの作出 **第 8 回トランスポーター研究会年会** 熊本 2013 年 6 月 15 日～16 日【受賞】
55. 加藤八重、松尾洋孝、中山昌喜、高島瑤子、高田雄三、中島宏、中村好弘、高田龍平、清水聖子、崎山真幸、千葉俊周、小泉系開、及川雄二、丹羽和紀、櫻井裕、浜島信之、市田公美、四ノ宮成祥 環境要因よりも強い遺伝的要因：輸送体 ABCG2 機能が血清尿酸値に与える影響 **第 8 回トランスポーター研究会年会** 熊本 2013 年 6 月

15日～16日【受賞】

56. 中村真希子、松尾洋孝、高田龍平、  
中山昌喜、清水徹、細山田真、四  
ノ宮成祥、鈴木洋史、細谷龍男、  
市田公美 腸管尿酸排泄低下に起  
因する新たな「腎負荷型」高尿酸  
血症の解明 A common  
mechanism of hyperuricemia with  
decreased urate excretion from  
intestine **第56回日本腎臓学会学  
術総会** 東京 2013年5月10日  
～12日【受賞】

57. 市田公美、松尾洋孝、高田龍平、  
中山昌喜、四ノ宮成祥、鈴木洋史、  
細谷龍男 高尿酸血症の主要な新  
規機序の発見 腎外排泄低下型高  
尿酸血症 **第110回日本内科学会  
講演会** 東京 2013年4月12日  
～14日

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当ありません