

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H01808

研究課題名(和文)新規血清尿酸値制御因子を標的とした機能性食品成分の探索

研究課題名(英文)Studies searching for functional food components to control novel SUA regulators

研究代表者

高田 龍平 (TAKADA, Tappei)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90376468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,900,000円

研究成果の概要(和文)：尿酸トランスポーターに関する一連の研究の結果、1)近位尿管上皮細胞刷子縁膜に発現する尿酸トランスポーターOAT10/SLC22A13は生理的な尿酸輸送を担い、機能低下を伴う遺伝子多型R377Cは血清尿酸値や痛風リスクに影響を与えること、2)尿酸トランスポーターABCG2が主要な尿毒症物質であるインドキシル硫酸の生理的な輸送を担うこと、3)フェブキソスタットなどの尿酸降下薬は尿酸トランスポーターABCG2を阻害すること、に加え、セリ科植物オカゼリ由来の生薬であるジャショウシに含まれるオストールや柑橘類に含まれるフラボノイド類はURAT1の阻害活性を有することを明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた研究成果は、痛風、高尿酸血症、慢性腎不全などのさまざまな疾患の予防・治療戦略の立案に役立つことが期待される。具体的には、遺伝子診断による各種疾患のリスク予測、より効果の強い尿酸降下薬の創製、尿酸排泄促進作用を有する機能性食品の開発などに貢献するものと考えられ、応用研究も含め、今後の研究のさらなる発展が待たれる。

研究成果の概要(英文)：By in vitro and in vivo experiments and clinical analyses, we revealed that 1) OAT10/SLC22A13 mediates physiological transport of urate and its dysfunctional missense variant (R377C) decreases gout risk and serum uric acid levels, 2) ABCG2 is a physiological exporter of uricemic toxin indoxyl sulfate and a crucial factor influencing CKD progression, 3) some of antihyperuricemic drugs such as febuxostat are strong ABCG2 inhibitors, and osthol isolated from *Cnidium monnieri* fruit and flavonoids in Citrus fruits have potential to inhibit URAT1-mediated transport of urate.

研究分野：トランスポーター研究

キーワード：栄養学 生理学 トランスレーショナルリサーチ トランスポーター 尿酸 ABCG2 OAT10 ゲノム

## 1. 研究開始当初の背景

近年の研究の進展により、痛風や尿路結石のみならず、動脈硬化症やアルツハイマー病などの多くの疾患の発症・進行に尿酸が深く関わることが明らかになりつつある。

研究代表者らは、東大と防衛医大、東京薬科大を中心とした多施設共同研究により、ATPの加水分解を駆動力とするABCトランスポーターの一つであるABCG2/BCRPが生理的な尿酸排出を担い、尿酸関連疾患である痛風の主要な病因遺伝子であることを報告した (*Science Translational Medicine*, 2009)。また、ABCG2が消化管から糞中への尿酸排出を担い、ABCG2の機能低下が新たな病態分類である“腎外排泄低下型”高尿酸血症を引き起こすことを見出した (*Nature Communications*, 2012)。

これらの研究により、以前に報告されていたURAT1/SLC22A12とGLUT9/SLC2A9につづく、生理的な尿酸輸送を担う第3のトランスポーターとしてABCG2を同定することができた。URAT1とGLUT9はいずれも稀な遺伝性疾患である腎性低尿酸血症の原因遺伝子であり、腎臓における尿酸の再吸収を担っていることから、ABCG2は初めて同定された腎外尿酸トランスポーターであった。

このように、尿酸の全身動態制御機構について、少しずつ明らかになりつつあるものの、他の多くの経路の輸送を担う分子実体については不明のままであった。

## 2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究は、ABCG2による尿酸輸送や疾患との関連性についてさらなる解析を進めるとともに、血清尿酸値と遺伝子多型の関連性を網羅的に調べたゲノムワイド関連解析(GWAS)や低尿酸血症患者のゲノム解析により見出されたものの、直接的な尿酸輸送能については不明な膜タンパク質、尿酸を輸送するものの尿酸の全身動態における重要性が明らかでないトランスポーター分子などについて検討を行い、生理的な尿酸輸送を担う新規トランスポーターを同定すること、および、同定された尿酸トランスポーター分子を標的とした食品成分を見出すことを目指して進められた。

## 3. 研究の方法

トランスポーターによる尿酸輸送および体内動態制御の果たす生理的役割と病態発症との関連性について、培養細胞等を用いた*in vitro*実験、遺伝子改変マウスなどのモデル動物を用いた*in vivo*実験に加え、生化学検査やゲノム解析などから得られる臨床情報を用いた臨床的側面からの解析を統合した研究を進めた。

## 4. 研究成果

得られた研究成果のうち、代表的なものを以下に示す：

### 1) 近位尿細管上皮細胞刷子縁膜に発現する尿酸トランスポーターOAT10/SLC22A13は生理的な尿酸輸送を担い、機能低下を伴う遺伝子多型R377Cは血清尿酸値や痛風リスクに影響を与える

尿酸を輸送することは報告されていたものの、生理的な重要性が明らかでなかった尿酸トランスポーターOAT10/SLC22A13について、ゲノム解析と*in vitro*輸送解析を組み合わせた詳細な解析を行った。

痛風群約1,400人および対照群約2,600人の日本人男性について、OAT10遺伝子の全エクソン配列のシークエンス解析を行った結果、377番目のアルギニンがシステインに代わる遺伝子多型(R377C)が見い出された。この遺伝子多型の痛風に関するオッズ比は0.67であり、痛風発症に対して予防的に働いていることが明らかとなった。また、約3,200人の検体を用いてQTL解析を行った結果、この多型は血清尿酸値の有意な低下をもたらすことが示された。

さらに、OAT10の尿酸輸送活性に関して、OAT10遺伝子を一過性発現させた培養細胞を用いて検討を行った結果、R377C変異はOAT10の細胞内局在や発現量には影響を与えないものの、尿酸輸送能の顕著な低下をもたらすことが見い出された。

近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜に発現していることと合わせて考えると、OAT10は尿細管内から上皮細胞内への尿酸の再吸収に働いている可能性が考えられる(引用文献1: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020)。同様の生理機能を持つと考えられているURAT1との役割分担などは現時点では不明であり、今後の重要な研究課題であろう。

## 2) 尿酸トランスポーターABCG2 は主要な尿毒症物質であるインドキシル硫酸の生理的な輸送を担う

尿酸トランスポーターとして見いだされた ABCG2 は、複数の尿毒素により輸送阻害を受けることが知られており、尿毒素の全身動態制御に重要である腎臓、小腸、肝臓に発現していることから、ABCG2 が尿毒素輸送の生理的輸送に関与するという仮説のもと、研究を進めた。

はじめに、慢性腎臓病（CKD）の実験モデルとして、0.2%のアデニン混餌条件下で野生型マウスおよび ABCG2 遺伝子欠損マウスを飼育したところ、ABCG2 遺伝子欠損マウスでは生存率が顕著に低下しており、40日目における生存率は、野生型マウスが90%以上であったのに対し、ABCG2 遺伝子欠損マウスでは40%以下であった。両群の血漿サンプルを用いたメタボローム解析を行った結果、クレアチニンに加え、尿毒素としてよく知られるインドキシル硫酸と馬尿酸の濃度が ABCG2 遺伝子欠損マウスで顕著に上昇していることが明らかになった。

つづいて、ABCG2 発現細胞から調製した細胞膜小胞を用いた輸送実験を行った結果、インドキシル硫酸の ATP 依存的な輸送が見い出された一方で、馬尿酸やクレアチニンの輸送は見られなかった。また、ABCG2 によるインドキシル硫酸の濃度依存性について解析した結果、 $K_m$  値は約 25 mM と算出された。CKD 患者におけるインドキシル硫酸の血中濃度が最大でも 0.25 mM 程度であることを考慮すると、ABCG2 によるインドキシル硫酸の輸送は生理的には飽和しない高容量性のものであることが明らかになり、期待される ABCG2 の病態生理学的役割と矛盾しない結果であった。

さらに、インドキシル硫酸の重水素ラベル体を用いた動態実験を行った結果、アデニン混餌条件下において、インドキシル硫酸の血液からの消失は ABCG2 遺伝子欠損マウスで大きく遅延しており、消失半減期は野生型マウスの約 4.3 倍であった。この結果は、アデニン混餌条件下におけるインドキシル硫酸の血中濃度比と対応したものであった。また、インドキシル硫酸の排泄経路に関する詳細な解析を行ったところ、尿中排泄が大きく低下しているアデニン混餌条件下においては、尿中、胆汁中、消化管内へのインドキシル硫酸の排泄は ABCG2 遺伝子欠損マウスで有意に低く、いずれの経路においても野生型マウスの半分以下であった。

これらの知見は、ABCG2 の機能低下を伴う遺伝子多型と透析導入年齢が良好な相関を示すという研究代表者らの以前の結果を裏付ける重要な発見であり、今後、慢性腎臓病の予防や個別化医療に貢献することが期待される（引用文献 2: *Scientific Reports*, 2018）。

## 3) フェブキソスタットなどの尿酸降下薬は尿酸トランスポーターABCG2 を阻害する

遺伝的要因による ABCG2 の機能低下が血清尿酸値の上昇をもたらすという知見は、薬物などによる ABCG2 機能の変化が血清尿酸値の変動につながる可能性を示唆するものであった。しかしながら、ABCG2-薬物間の相互作用と血清尿酸値に関する研究はほとんどなされておらず、不明な点が多かった。そこで、ABCG2 と血清尿酸値を変動させることが知られる薬物（血清尿酸値変動薬）との相互作用に関して研究を進めた。

はじめに、血清尿酸値変動薬が ABCG2 の尿酸輸送能に与える影響を検討した。ABCG2 による尿酸輸送活性は、ABCG2 過剰発現細胞から調製した細胞膜小胞への ATP 依存的な<sup>14</sup>C尿酸の取り込みを指標として評価した。実験に耐えうる最大濃度（10  $\mu$ M-1 mM）の各薬物存在下でのスクリーニングを行った結果、25 薬物中 10 薬物が ABCG2 の尿酸輸送活性を 25%以下に低下させることが明らかとなった。

つづいて、血清尿酸値変動薬が URAT1 に与える影響についても検討を行った。URAT1 による尿酸輸送活性は、一過性 URAT1 過剰発現細胞内への<sup>14</sup>C尿酸の取り込みを指標として評価した。血清尿酸値の低下を効果的に達成するためには、尿酸の再吸収を担う URAT1 を阻害し、尿中排泄を促進する一方で、消化管からの排泄を担う ABCG2 を阻害しないことが望ましいと考えられたため、先の検討で用いた血清尿酸値変動薬（3  $\mu$ M）が URAT1 および ABCG2 の尿酸輸送活性に与える影響を比較した。その結果、今回選択した薬物の多くが URAT1 よりも ABCG2 を強く阻害する傾向にあることが示された。

尿酸合成阻害薬であるフェブキソスタットおよびトピロキソスタットは、他の多くの薬物と同様に URAT1 をほとんど阻害しない一方で、ABCG2 をきわめて強く阻害した。また、URAT1 を薬効標的とする尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンは、URAT1 のみならず ABCG2 もきわめて強く阻害した。このことは、これらの薬物が本来の薬効とは別に尿酸の消化管排泄を阻害している可能性を示すものであった。

さらに、*in vitro* 実験において ABCG2 を強く阻害した薬物が、臨床用量でヒト体内においても ABCG2 の尿酸輸送を阻害しうるかどうかを検討するために、薬物濃度依存的な ABCG2 阻害実験の結果から算出した  $IC_{50}$  値と、推定されるヒト血漿中非結合型薬物濃度を比較した。その結果は、フェブキソスタットが临床上到達しうる濃度で ABCG2 の尿酸輸送を阻害する可能性を

強く示唆していた。

以上の結果から、尿酸降下薬の中には ABCG2 による尿酸輸送を強く阻害するものが存在し、特にフェブキソスタットは臨床濃度において ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄を阻害している可能性が示唆された。これらの尿酸降下薬が消化管からの尿酸排泄を阻害しているのであれば、本来の血清尿酸値降下作用の一部が相殺され、期待よりも治療効果が減弱してしまっていることが想定される。今後、ABCG2 を阻害しない尿酸合成阻害薬や尿酸排泄促進薬が開発されれば、より強力な尿酸降下作用を有する薬となることが期待される（引用文献 3: *Frontiers in Pharmacology*, 2016）。

上述の成果に加え、

- 4) ABCG2 の機能低下を伴う遺伝子多型および遺伝子変異に関する詳細な解析の結果、よく見られる遺伝子多型と、稀に見られる遺伝子変異のいずれも痛風のリスク因子になる（引用文献 4: *RMD Open*, 2017）
- 5) 痛風患者および高尿酸血症患者の解析から ABCG2 の新たな遺伝子変異が見出され、その変異は ABCG2 の機能低下をもたらす（引用文献 5: *Cells*, 2019）
- 6) 家族性若年性高尿酸血症・痛風と関連する遺伝子変異として ABCG2 の新たな遺伝子変異が見出され、その変異は ABCG2 の機能欠損を生じる（引用文献 6: *Arthritis Research & Therapy*, 2019）
- 7) セリ科植物オカゼリ由来の生薬であるジャショウシに含まれるオストールは URAT1 の阻害活性を有する（引用文献 7: *Molecules*, 2018）
- 8) 柑橘類に含まれるフラボノイド類には URAT1 の阻害活性を持つものが複数存在する（引用文献 8: *NPJ Science of Food*, 2020）

ことなどが明らかとなった。現在、さらなる検討を進めている。

## 【引用文献】

- 1) Higashino T, Morimoto K, Nakaoka H, Toyoda Y, Kawamura Y, Shimizu S, Nakamura T, Hosomichi K, Nakayama A, Ooyama K, Ooyama H, Shimizu T, Ueno M, Ito T, Tamura T, Naito M, Nakashima H, Kawaguchi M, Takao M, Kawai Y, Osada N, Ichida K, Yamamoto K, Suzuki H, Shinomiya N, Inoue I, Takada T<sup>#</sup>, Matsuo H<sup>#</sup>. (#: Corresponding Author)  
Dysfunctional missense variant of OAT10/SLC22A13 decreases gout risk and serum uric acid levels.  
*Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):164-166.
- 2) Takada T<sup>#</sup>, Yamamoto T, Matsuo H, Tan JK, Ooyama K, Sakiyama M, Miyata H, Yamanashi Y, Toyoda Y, Higashino T, Nakayama A, Nakashima A, Shinomiya N, Ichida K, Ooyama H, Fujimori S, Suzuki H. (#: Corresponding Author)  
Identification of ABCG2 as an Exporter of Uremic Toxin Indoxyl Sulfate in Mice and as a Crucial Factor Influencing CKD Progression.  
*Sci Rep*. 2018 Jul 24;8(1):11147.
- 3) Miyata H\*, Takada T<sup>\*\*</sup>, Toyoda Y\*, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. (\*: Equally First Author, #: Corresponding Author)  
Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations.  
*Front Pharmacol*. 2016 Dec 27;7:518.
- 4) Higashino T\*, Takada T<sup>\*</sup>, Nakaoka H\*, Toyoda Y\*, Stiburkova B, Miyata H, Ikebuchi Y, Nakashima H, Shimizu S, Kawaguchi M, Sakiyama M, Nakayama A, Akashi A, Tanahashi Y, Kawamura Y, Nakamura T, Wakai K, Okada R, Yamamoto K, Hosomichi K, Hosoya T, Ichida K, Ooyama H, Suzuki H, Inoue I, Merriman TR, Shinomiya N, Matsuo H. (\*: Equally First Author)  
Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout.  
*RMD Open*. 2017 Aug 29;3(2):e000464.

- 5) Toyoda Y, Mančíková A, Krylov V, Morimoto K, Pavelcová K, Bohatá J, Pavelka K, Pavlíková M, Suzuki H, Matsuo H, Takada T, Stiburkova B.  
Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort.  
***Cells***. 2019 Apr 18;8(4). pii: E363.
- 6) Toyoda Y, Pavelcová K, Klein M, Suzuki H, Takada T, Stiburkova B.  
Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2.  
***Arthritis Res Ther***. 2019 Oct 28;21(1):219.
- 7) Tashiro Y, Sakai R, Hirose-Sugiura T, Kato Y, Matsuo H, Takada T, Suzuki H, Makino T.  
Effects of Osthol Isolated from *Cnidium monnieri* Fruit on Urate Transporter 1.  
***Molecules***. 2018 Nov 1;23(11). pii: E2837.
- 8) Toyoda Y\*, Takada T\*\*#, Saito H\*, Hirata H, Ota-Kontani A, Kobayashi N, Tsuchiya Y, Suzuki H. (\*: Equally First Author, #: Corresponding Author)  
Inhibitory effect of Citrus flavonoids on the in vitro transport activity of human urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12), a renal re-absorber of urate.  
***NPJ Sci Food***. 2020 Feb 5;4:3.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Nakayama A, Takada T, Matsuo H, et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216644.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakashima A, Ichida K, Ohkido I, Yokoyama K, Matsuo H, Ohashi Y, Takada T, Nakayama A, Suzuki H, Shinomiya N, Urashima M, Yokoo T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Dysfunctional ABCG2 gene polymorphisms are associated with serum uric acid levels and all-cause mortality in hemodialysis patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00342-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akashi A, Nakayama A, Kamatani Y, Higashino T, Shimizu S, Kawamura Y, Imoto M, Naito M, Hishida A, Kawaguchi M, Takao M, Matsuo M, Takada T, Ichida K, Ooyama H, Shinomiya N, Matsuo H.	4. 巻 33
2. 論文標題 A common variant of LDL receptor related protein 2 (LRP2) gene is associated with gout susceptibility: a meta-analysis in a Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-019-00318-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toyoda Y, Takada T, Saito H, Hirata H, Ota-Kontani A, Kobayashi N, Tsuchiya Y, Suzuki H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Inhibitory effect of Citrus flavonoids on the in vitro transport activity of human urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12), a renal re-absorber of urate.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NPJ Sci Food.	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-020-0063-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashino T, Morimoto K, Nakaoka H, Toyoda Y, Kawamura Y, Shimizu S, Nakamura T, Hosomichi K, Nakayama A, Ooyama K, Ooyama H, Shimizu T, Ueno M, Ito T, Tamura T, Naito M, Nakashima H, Kawaguchi M, Takao M, Kawai Y, Osada N, Ichida K, Yamamoto K, Suzuki H, Shinomiya N, Inoue I, Takada T, Matsuo H.	4. 巻 79(1)
2. 論文標題 Dysfunctional missense variant of OAT10/SLC22A13 decreases gout risk and serum uric acid levels.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 164-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-216044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toyoda Y, Pavelcova K, Klein M, Suzuki H, Takada T, Stiburkova B.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther.	6. 最初と最後の頁 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-2007-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawamura Y, Takada T, Matsuo H, et al.	4. 巻 78(10)
2. 論文標題 Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 1430-1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215521.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Toyoda Y, Mancikova A, Krylov V, Morimoto K, Pavelcova K, Bohata J, Pavelka K, Pavlikova M, Suzuki H, Matsuo H, Takada T, Stiburkova B.	4. 巻 8(4)
2. 論文標題 Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells.	6. 最初と最後の頁 E363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8040363.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Toyoda Y, Takada T, Suzuki H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibitors of Human ABCG2: From Technical Background to Recent Updates With Clinical Implications.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00208.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro Y, Sakai R, Hirose-Sugiura T, Kato Y, Matsuo H, Takada T, Suzuki H, Makino T.	4. 巻 23(11)
2. 論文標題 Effects of Osthol Isolated from Cnidium monnieri Fruit on Urate Transporter 1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules.	6. 最初と最後の頁 E2837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23112837.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takada T, Yamamoto T, Matsuo H, Tan JK, Ooyama K, Sakiyama M, Miyata H, Yamanashi Y, Toyoda Y, Higashino T, Nakayama A, Nakashima A, Shinomiya N, Ichida K, Ooyama H, Fujimori S, Suzuki H.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Identification of ABCG2 as an Exporter of Uremic Toxin Indoxyl Sulfate in Mice and as a Crucial Factor Influencing CKD Progression.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29208-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura M, Fujita K, Toyoda Y, Takada T, Hasegawa H, Ichida K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 77-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2017.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Higashino T, Takada T, Nakaoka H, Toyoda Y, Stiburkova B, Miyata H, Ikebuchi Y, Nakashima H, Shimizu S, Kawaguchi M, Sakiyama M, Nakayama A, Akashi A, Tanahashi Y, Kawamura Y, Nakamura T, Wakai K, Okada R, Yamamoto K, Hosomichi K, Hosoya T, Ichida K, Ooyama H, Suzuki H, Inoue I, Merriman TR, Shinomiya N, Matsuo H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RMD Open.	6. 最初と最後の頁 e000464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2017-000464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakayama A, Takada T, Inoue K, Matsuo H, et al.	4. 巻 76
2. 論文標題 GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 869-877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2016-209632	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2016.00518.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomioka NH, Tamura Y, Takada T, Shibata S, Suzuki H, Uchida S, Hosoyamada M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Immunohistochemical and in situ hybridization study of urate transporters GLUT9/URATv1, ABCG2, and URAT1 in the murine brain.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Fluids Barriers CNS.	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12987-016-0046-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashino T, Matsuo H, Sakiyama M, Nakayama A, Nakamura T, Takada T, Ogata H, Kawamura Y, Kawaguchi M, Naito M, Kawai S, Takada Y, Ooyama H, Suzuki H, Shinomiya N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Common variant of PDZ domain containing 1 (PDZK1) gene is associated with gout susceptibility: A replication study and meta-analysis in Japanese population.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 464-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2016.07.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo H, Tsunoda T, Ooyama K, Sakiyama M, Sogo T, Takada T, Nakashima A, Nakayama A, Kawaguchi M, Higashino T, Wakai K, Ooyama H, Hokari R, Suzuki H, Ichida K, Inui A, Fujimori S, Shinomiya N.	4. 巻 6
2. 論文標題 Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 31003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep31003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuo H, Takada T, Inoue K, et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 625-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2014-206191.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, et al.
2. 発表標題 ABCG2, a physiologically and pharmacologically important exporter in humans
3. 学会等名 8th FEBS Special Meeting: ABC Proteins - from Genetic Disease to Multidrug Resistance (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, et al.
2. 発表標題 ABCG2 transports urate and uremic toxin indoxyl sulfate and influences CKD progression
3. 学会等名 Asia-Pacific Gout Consortium 3rd Annual Meeting (APGC 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tappei Takada, Hirotaka Matsuo, et al.
2. 発表標題 Urate transporter ABCG2 is a physiological exporter of uremic toxin indoxyl sulfate and a crucial factor influencing CKD progression
3. 学会等名 18th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 尿酸排出トランスポーターによる尿酸動態制御メカニズムの解析
3. 学会等名 第53回日本痛風・尿酸核酸学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田龍平、他
2. 発表標題 腸管・腎尿細管の尿酸輸送と高尿酸血症
3. 学会等名 第50回日本消化吸収学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田龍平、他
2. 発表標題 尿酸排出トランスポーターABCG2に関する生理学的・薬理学的研究
3. 学会等名 生理研研究会『上皮膜・間質の機能連関と病態発現機構解明のためのストラテジー』（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tapei Takada, Hirotaka Matsuo, et al.
2. 発表標題 Molecular functional analyses of transporters related to "urate transport disorders"
3. 学会等名 Joint Conference of the 2nd Asia-Pacific Gout Consortium (APGC) and the 8th Oriental Gout Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tapei Takada, et al.
2. 発表標題 Pathophysiological metabolome analysis of ABCG2 transporter
3. 学会等名 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tapei Takada
2. 発表標題 Reverse translational research on membrane transporters
3. 学会等名 18th World Congress of basic and clinical Pharmacology (WCP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田龍平、松尾洋孝、他
2. 発表標題 微粒子形成の予防～尿酸動態制御と薬物治療について～
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 尿酸排出輸送体ABCG2による尿酸動態制御機構の解明
3. 学会等名 第29回痛風研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田龍平、他
2. 発表標題 尿酸排出トランスポーターABCG2による血清尿酸値制御
3. 学会等名 生理研研究会『体内環境の維持機構における上皮膜輸送の多角的・統合的理解』（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tapei Takada, Hirotaka Matsuo, et al.
2. 発表標題 ABCG2-mediated drug interaction risks with febuxostat medication
3. 学会等名 17th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tappei Takada
2. 発表標題 Urate transporter ABCG2-mediated drug-drug interaction risks during febuxostat medication
3. 学会等名 Asia-Pacific Gout Consortium (APGC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田龍平、他
2. 発表標題 尿毒素輸送体と腎疾患
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 トランスポーターのリバーストランスレシヨナルリサーチ
3. 学会等名 日本薬学会第137年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>自己紹介 (研究室ホームページ内)  <a href="http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/t_takada.php">http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/t_takada.php</a></p>
---

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松尾 洋孝  (MATSUO Hirotaka)  (00528292)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・分子生体制御学・准教授)   (82406)	
研究分担者	井上 勝央  (INOUE Katsuhisa)  (50315892)	東京薬科大学・薬学部・教授   (32659)	
研究分担者	薩 秀夫  (SATSU Hideo)  (80323484)	前橋工科大学・工学部・准教授   (22303)	