

令和 4 年 8 月 26 日現在

機関番号：82406

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23152

研究課題名(和文) 分子遺伝疫学的解析による日本人に特徴的な尿酸関連疾患の個人差の同定と予防法の探索

研究課題名(英文) Identification of genetic susceptibility to urate-related diseases which is characteristic to Japanese and exploration of its preventive method through molecular genetic-epidemiological analyses

研究代表者

中山 昌喜 (Nakayama, Akiyoshi)

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) 講師

研究者番号：50876000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の成果として、痛風症例の病型分類別のゲノムワイド関連解析(GWAS)から新規遺伝子座を同定し、日本人が痛風の発症について遺伝的な影響を受けやすく適応進化してきたことを示した。血清尿酸値の変動に関連する全X染色体関連解析や病型分類同士のGWASにより新規遺伝子座を報告した。加えてGWASのメタ解析を国際共同研究として報告した。また女性痛風症例を対象とした詳細な遺伝子解析と腎性低尿酸血症(RHUC)症例の次世代シーケンサーを用いた解析も実施し、現在結果を検討中である。さらに、大規模な検診集団を対象とした解析から、RHUCの頻度や病因変異との関連解析を行い現ガイドラインに修正を迫る成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病である痛風・高尿酸血症は、特に日本人において遺伝的要因が強い影響力を持つことが明らかとなってきた。また近年の疫学研究から、これらの疾患は慢性腎臓病や脳・心血管疾患との関連も示唆されるようになった。さらに、遺伝性疾患である腎性低尿酸血症は日本人で頻度が高い。本研究により痛風や高尿酸血症、低尿酸血症といった尿酸関連疾患の分子遺伝疫学的背景を明らかにすることは、病態解明に有用であるだけでなく、日本人に特徴的な尿酸関連疾患の個人差を同定し、それに基づくゲノム個別化医療としての新規治療法や予防法の開発につながることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：We revealed novel gout loci from genome-wide association analyses (GWASs) with gout subtypes and reported a selection pressure on gout susceptibility in Japanese population. Furthermore, we conducted X-chromosome-wide association analyses on serum urate levels, inter-subtype GWASs on gout, and international collaborative meta-analysis of gout GWASs. Genetic analyses on female gout cases and analyses using next generation sequencer on renal hypouricemia (RHUC) were performed and their results are now under evaluation. Large-scaled analyses with health-check participants enabled accurate evaluation on frequencies and causal variants' effect of RHUC, resulting in strong genetic evidences which could bring revisions of the present clinical practice guideline for RHUC.

研究分野：分子遺伝疫学

キーワード：ゲノム個別化医療 痛風・高尿酸血症・低尿酸血症 痛風の病型分類 女性痛風 ゲノムワイド関連解析(GWAS) 次世代シーケンサー(NGS)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年の分子疫学的解析から、痛風・高尿酸血症の発症には、環境要因に加え、遺伝的要因も強い影響力を持っており、日本人を含むアジア人は特にその傾向が強いことが分かってきた。またあわせて、慢性腎臓病や脳・心血管疾患との関連も示唆されるようになった。しかし痛風・高尿酸血症は、一般的には死に直結しないというイメージからか、高血圧や脂質異常症、糖尿病といったその他の生活習慣病に比して研究があまり進んでいない。たとえば、原因となる尿酸の動態により、痛風・高尿酸血症は、「腎外排泄低下型」「腎排泄低下型」「産生過剰型」「混合型」「正常型」と病型が分かれるが、この病型分類ごとに対比した GWAS はこれまでなされていなかった。また男性患者が多い（日本人患者の 99%は男性）本疾患で少数派である女性の痛風患者についても日本を含むアジア人において遺伝的背景を探る研究は皆無である。

また一方で、遺伝性疾患である腎性低尿酸血症は、低い血清尿酸値と高い尿中尿酸排泄率を特徴とし、申請者らのこれまでの研究で尿酸再吸収輸送体遺伝子の機能消失型変異が原因であることが分かってきた。この疾患は世界的には希少疾患に分類されるが、日本人には非常に多く、患者は日本人の約 0.3%と、数でいえば透析患者数とほぼ同数に上ると推定されている。しかし疾患自体は無症状であり知名度は低く、正確な診断を受けられないまま、その合併症である重篤な運動後急性腎障害や尿路結石症に繰り返し罹患する患者も多いのが現状である。

このように、日本人は遺伝的に痛風や高尿酸血症、低尿酸血症といった尿酸関連疾患に罹患しやすいといわれているものの、その分子遺伝疫学的背景はいまだ明らかとなっていない。

2. 研究の目的

本研究では、以下の①～③について明らかにすることを目的としている。

- ① 痛風患者集団の臨床データに基づいた病型分類ごとに対比したゲノムワイド関連解析 (GWAS) の実施により、病型分類ごとの遺伝的特徴・背景を明らかにする。
- ② 日本人の女性痛風患者を対象にした詳細な遺伝子解析を行い、痛風に本来なりにくい女性患者において痛風・高尿酸血症を発症させる分子遺伝疫学的背景を明らかにする。
- ③ 既知の原因遺伝子に機能低下型変異がない腎性低尿酸血症症例を対象に次世代シーケンサーによる解析を実施し、新規の病型・原因遺伝子・変異を同定し、それらがコードする分子の分子機能解析や免疫組織化学的染色解析、発現解析をあわせて行い、尿酸関連疾患の病態解明を進める。

上記に加えて、国際共同研究によるメタ解析や、必要に応じ分子機能解析等を行い日本人に特徴的な尿酸関連疾患の個人差を同定し、この個人差に基づく新規予防法を探索する。

このように、痛風や高尿酸血症、低尿酸血症といった尿酸関連疾患の分子遺伝疫学的背景を明らかにすることは、本疾患の病態解明に有用であるだけでなく、痛風・高尿酸血症の標的分子としての新規治療薬開発に直結する。すなわち、本研究から「日本人に対するゲノム個別化医療としての新規治療法や予防法の開発が期待される。

3. 研究の方法

申請者はこれまでも、日本全国の痛風専門医のいる病院と連携し、「痛風」と臨床診断された詳細な臨床情報のあるサンプルを収集してきた。このような、自己申告ではない、臨床診断された「痛風」患者でかつ詳細な臨床情報があるサンプルを対象とした解析は世界でも貴重であり、それらを対象とした痛風の GWAS をいくつか報告してきた。本解析では、その対象症例数をさらに増やすだけでなく、詳細な臨床情報に基づいた「腎外排泄低下型」「腎排泄低下型」「産生過剰型」「混合型」「正常型」の4つの病型ごとのサブタイプ GWAS も合わせて実施した。加えて、国際共同研究によるメタ解析や、必要に応じ分子機能解析等を検討した。また、これまで症例数が不十分であったため実施できなかった女性痛風の解析も、上記のような研究体制が構築され、解析可能となる症例数が蓄積されてきたため、次世代シーケンサーを使用した詳細な解析を実施した。さらに、腎性低尿酸血症症例のうち、既知の原因遺伝子 *SLC22A12/URAT1* や *SLC2A9/GLUT9* に機能低下型変異がない患者を対象に、次世代シーケンサーを使用した解析を実施し、新規の原因遺伝子や変異を探索した。

4. 研究成果

本研究期間全体の成果は下記のとおりである。

- ① 高尿酸血症・痛風の詳細な病型分類別の GWAS を行い(図 1; Nakayama, 2020)、既知の痛風関連遺伝子座以外に、ゲノムワイド有意な新規痛風関連遺伝子座を4つ同定し、日本人が痛風の発症について遺伝的な影響を受けやすく適応進化してきたことを示した。上記に関連して、血清尿酸値の変動に関連する全 X 染色体関連解析(Nakatochi, 2021) (図 2) や病型分類同士の GWAS (Toyoda, 2022) を行い、新規遺伝子座を報告した。また国際共同研究として GWAS のメタ解析を報告した(Chang, 2022)ほか、痛風や尿酸、尿酸輸送体に関連する疾患の遺伝子変異を数多く報告した(Kawaguchi, 2021; Toyoda, 2021; Ogura, 2021; Toyoda,

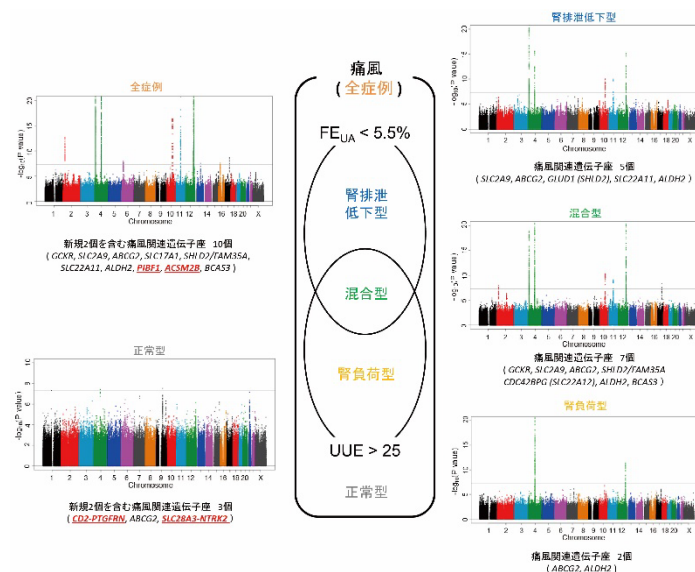


図 1 高尿酸血症・痛風の病型分類ごとの GWAS
既知の痛風関連遺伝子座以外に、ゲノムワイド有意な 4 つの遺伝子座を新たに同定した (赤字)。

2022)。これらの成果は痛風・高尿酸血症の標的分子候補が見いだされ新規治療薬開発の資となるほか、「日本人に対するゲノム個別化医療としての新規治療法や予防法の開発」の可能性を示すものである。GWAS 情報を基にしたメンデルランダム化解析では、コーヒーが因果関係を持って痛風のリスクを減少させることを証明した(Shirai, 2022)。

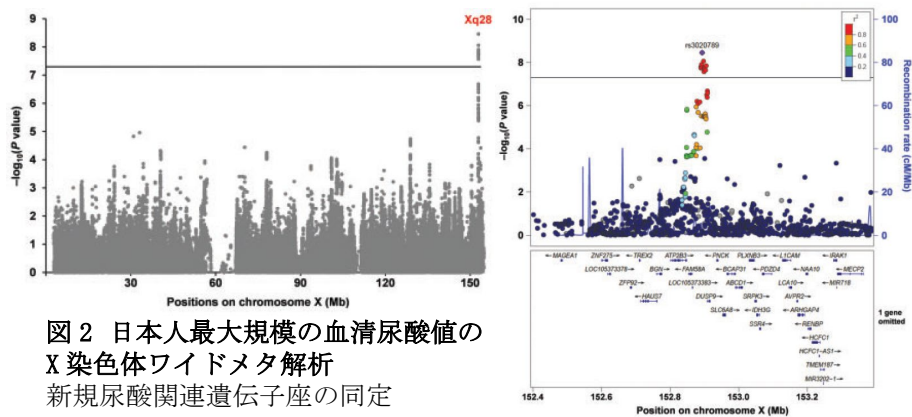


図2 日本人最大規模の血清尿酸値のX染色体ワイドメタ解析
新規尿酸関連遺伝子座の同定

- ② 女性痛風症例において NGS などの詳細な遺伝子解析を行い、現在結果を検討中である。本研究に関連する成果として、閉経前後における、apolipoprotein E (APOE) 遺伝子のハプロタイプが血清尿酸値に与える影響についての解析を行った。この結果、ε2 ハプロタイプが閉経後の女性において血清尿酸値を有意に上昇させることを見出し、ノックアウトマウスにおける解析から同様の結論を導き出せることを報告した(Ogura, 2021)。さらに現在、本研究に関連して、大規模健診集団を対象とした集団遺伝疫学的解析を続行中である。
- ③ RHUC 症例の NGS を行い、現在結果を検討中である。加えて、RHUC については、大規模な検診サンプルを用いて多数例の低尿酸血症症例を集め、その頻度や病因遺伝子変異との関連解析を行った。診断指針の遺伝学的な妥当性と診断指針の一部修正も提唱した(Nakayama, 2022)ほか、臨床データから遺伝子変異を推測する方法を提唱し(Kawamura, 2021) (図3)、現在のガイドラインに修正を迫る報告となった。

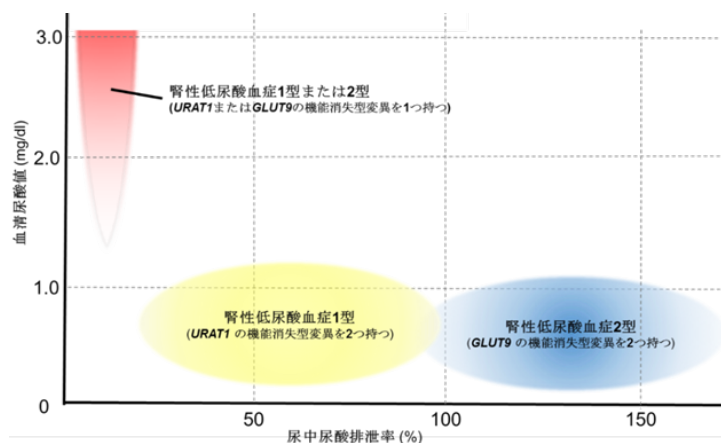


図3 腎性低尿酸血症の実践的な診断モデル
尿中尿酸排泄率と血清尿酸値の特徴的なパターンに基づく変異と病型の診断モデルを提唱した。

本研究を通して、痛風や高尿酸血症、低尿酸血症といった尿酸関連疾患の分子遺伝学的背景が少しずつ明らかとなってきた。本研究は、尿酸関連疾患の病態解明に寄与する結果となったほか、今後の痛風・高尿酸血症の標的分子としての発展が期待できる。すなわち、本研究は日本人に対するゲノム個別化医療に資する成果となったものと思料する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nakayama Akiyoshi, Matsuo Hirota, Abhishek Abhishek, Ichida Kimiyoshi, Shinomiya Nariyoshi, for the members of Guideline Development Committee of Clinical Practice Guideline for Renal Hypouricaemia	4. 巻 60
2. 論文標題 First clinical practice guideline for renal hypouricaemia: a rare disorder that aided the development of urate-lowering drugs for gout	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3961 ~ 3963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab322	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 Kawaguchi Makoto, Nakayama Akiyoshi, Aoyagi Yuka, Nakamura Takahiro, Shimizu Seiko, Kawamura Yusuke, Takao Mikiya, Tamura Takashi, Hishida Asahi, Nagayoshi Mako, Nagase Mitsuo, Ooyama Keiko, Ooyama Hiroshi, Shinomiya Nariyoshi, Matsuo Hirota	4. 巻 34
2. 論文標題 Both variants of A1CF and BAZ1B genes are associated with gout susceptibility: a replication study and meta-analysis in a Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 293 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00485-4	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 Yu, Kawamura Yusuke, Nakayama Akiyoshi, Nakaoka Hirofumi, Higashino Toshihide, Shimizu Seiko, Ooyama Hiroshi, Morimoto Keito, Uchida Naohiro, Shigesawa Ryuichiro, Takeuchi Kenji, Inoue Ituro, Ichida Kimiyoshi, Suzuki Hiroshi, Shinomiya Nariyoshi, Takada Tappei, Matsuo Hirota	4. 巻 60
2. 論文標題 Substantial anti-gout effect conferred by common and rare dysfunctional variants of <i>URAT1/SLC22A12</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 5224 ~ 5232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab327	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 Nakatochi Masahiro, Toyoda Yu, Kanai Masahiro, Nakayama Akiyoshi, et al.	4. 巻 60
2. 論文標題 An X chromosome-wide meta-analysis based on Japanese cohorts revealed that non-autosomal variations are associated with serum urate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 4430 ~ 4432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab404	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 Nakayama Akiyoshi, Kawamura Yusuke, Toyoda Yu, Shimizu Seiko, Kawaguchi Makoto, Aoki Yuka, Takeuchi Kenji, Okada Rieko, Kubo Yoko, Imakiire Toshihiko, Iwasawa Satoko, Nakashima Hiroshi, Tsunoda Masashi, Ito Keiichi, Kumagai Hiroo, Takada Tappei, Ichida Kimiyoshi, Shinomiya Nariyoshi, Matsuo Hirota	4. 巻 61
2. 論文標題 Genetic epidemiological analysis of hypouricaemia from 4993 Japanese on non-functional variants of <i>URAT1/SLC22A12</i> gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab545	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 Kawamura Yusuke, Nakayama Akiyoshi, Shimizu Seiko, Toyoda Yu, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 A Proposal for Practical Diagnosis of Renal Hypouricemia: Evidenced from Genetic Studies of Nonfunctional Variants of URAT1/SLC22A12 among 30,685 Japanese Individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9081012	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 Ogura Masatsune, Toyoda Yu, Sakiyama Masayuki, Kawamura Yusuke, Nakayama Akiyoshi, et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 Increase of serum uric acid levels associated with APOE 2 haplotype: a clinico-genetic investigation and in vivo approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 1727 ~ 1733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00609-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 Chang Shun-Jen, Toyoda Yu, Kawamura Yusuke, Nakamura Takahiro, Nakatochi Masahiro, Nakayama Akiyoshi, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 A meta-analysis of genome-wide association studies using Japanese and Taiwanese has revealed novel loci associated with gout susceptibility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 767 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00665-2	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 Yu, Nakayama Akiyoshi, Nakatochi Masahiro, Kawamura Yusuke, Nakaoka Hirofumi, Yamamoto Ken, Shimizu Seiko, Ooyama Hiroshi, Ooyama Keiko, Shimizu Toru, Nagase Mitsuo, Hidaka Yuji, Ichida Kimiyoshi, Inoue Ituro, Shinomiya Nariyoshi, Matsuo Hirotaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis between renal overload type and renal underexcretion type of clinically defined gout in Japanese populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.01.100	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 Shirai Yuya, Nakayama Akiyoshi, Kawamura Yusuke, Toyoda Yu, Nakatochi Masahiro, Shimizu Seiko, Shinomiya Nariyoshi, Okada Yukinori, Matsuo Hirotaka, Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout)	4. 巻 -
2. 論文標題 Coffee Consumption Reduces Gout Risk Independently of Serum Uric Acid Levels: Mendelian Randomization Analyses Across Ancestry Populations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACR Open Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acr2.11425	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 Nakayama Akiyoshi, Nakatochi Masahiro, Kawamura Yusuke, Yamamoto Ken, Nakaoka Hirofumi, 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 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 657 ~ 665
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

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yu Toyoda, Yusuke Kawamura, Akiyoshi Nakayama, Hirofumi Nakaoka, Toshihide Higashino, Seiko Shimizu, Hiroshi Ooyama, Keito Morimoto, Naohiro Uchida, Ryuichiro Shigesawa, Kenji Takeuchi, Ituro Inoue, Kimiyoshi Ichida, Hiroshi Suzuki, Nariyoshi Shinomiya, Tappei Takada, and Hirotaka Matsuo
2. 発表標題 Protective effect of common and rare variants of URAT1/SLC22A12 on gout
3. 学会等名 The 19th Symposium (PP21) on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Yu Toyoda, Yusuke Kawamura, Akiyoshi Nakayama, Hirofumi Nakaoka, Toshihide Higashino, Seiko Shimizu, Hiroshi Ooyama, Keito Morimoto, Naohiro Uchida, Ryuichiro Shigesawa, Kenji Takeuchi, Ituro Inoue, Kimiyoshi Ichida, Hiroshi Suzuki, Nariyoshi Shinomiya, Tappei Takada, and Hirotaka Matsuo
2. 発表標題	Substantial gout protective effect by common and rare variants of URAT1/SLC22A12 gene
3. 学会等名	23th APLAR (Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology) Congress (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	豊田優, 河村優輔, 中山昌喜, 東野俊英, 清水聖子, 大山博司, 市田公美, 四ノ宮成祥, 高田龍平, 松尾洋孝
2. 発表標題	URAT1遺伝子の機能低下型変異による痛風の保護効果は、ABCG2遺伝子の機能低下型変異による痛風のリスク亢進効果を上回る
3. 学会等名	第55回日本痛風・尿酸核酸学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	中枅昌弘, 豊田優, 金井仁弘, 中山昌喜, 河村優輔, 菱田朝陽, 三上春夫, 松尾恵太郎, 嶽崎俊郎, 桃沢幸秀, The Biobank Japan Project, 鎌谷洋一郎, 市原佐保子, 四ノ宮成祥, 横田充弘, 若井建志, 岡田随象, 松尾洋孝, the Japan Uric Acid Genomics Consortium (Japan Urate)
2. 発表標題	日本人を対象としたX染色体ワイドメタ解析による新規尿酸関連SNPの同定
3. 学会等名	日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	中枅昌弘, 豊田優, 中山昌喜, 河村優輔, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝
2. 発表標題	日本人を対象としたX染色体ワイドメタ解析による尿酸関連SNP rs3020789の同定
3. 学会等名	第55回日本痛風・尿酸核酸学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	中山昌喜、河村優輔、豊田優、清水聖子、川口真、堀江美音、青木優佳、竹内研時、岡田理恵子、久保陽子、今給黎敬彦、岩澤聡子、中島宏、角田正史、伊藤敬一、熊谷裕生、高田龍平、市田公美、四ノ宮成祥、松尾洋孝
2. 発表標題	尿酸輸送体遺伝子URAT1/SLC22A12の機能消失型変異に対する日本人集団4,993名における低尿酸血症の遺伝解析
3. 学会等名	日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	中山昌喜、河村優輔、豊田優、清水聖子、川口真、鳥羽美帆、田中里沙、竹内研時、岡田理恵子、久保陽子、今給黎敬彦、岩澤聡子、中島宏、角田正史、伊藤敬一、熊谷裕生、高田龍平、市田公美、四ノ宮成祥、松尾洋孝
2. 発表標題	尿酸輸送体遺伝子URAT1/SLC22A12の機能消失型変異の影響：日本人集団4,993名における低尿酸血症の遺伝子解析
3. 学会等名	第39回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Toyoda Y, Nakashima H, Takeuchi K, Takada T, Tsunoda M, Arisawa K, Takezaki T, Tanaka K, Ichida K, Wakai K, Shinomiya N and Matsuo H
2. 発表標題	Proposal of more practical diagnosis of renal hypouricemia: revealed by genetic studies of nonfunctional variants of URAT1/SLC22A12 among 30,685 Japanese individuals.
3. 学会等名	G-CAN 7th Annual Research Symposium (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	河村優輔、中山昌喜、豊田優、西田裕一郎、菱田朝陽、釜野桜子、渋谷謙一、田村高志、中島宏、指宿りえ、上村浩一、原めぐみ、竹内研時、角田正史、有澤幸吉、嶽崎俊郎、田中恵太郎、若井建志、四ノ宮成祥、松尾洋孝
2. 発表標題	日本人コホート集団30,685人を対象とした腎性低尿酸血症の臨床遺伝疫学的解析：実際の診断に向けて
3. 学会等名	第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 河村優輔、中山昌喜、豊田優、川口真、高田雄三、清水聖子、高田龍平、市田公美、四ノ宮成祥、松尾洋孝
2. 発表標題 尿中尿酸排泄率と血清尿酸値の特徴的な分布パターンに基づく腎性低尿酸血症の実践的な診断モデルの提案：日本人30685人を対象とした臨床遺伝疫学的解析より
3. 学会等名 第55回日本痛風・尿酸核酸学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小倉正恒、豊田優、河村優輔、中山昌喜、高田龍平、清水聖子、東野俊英、中嶋真由子、四ノ宮成祥、松尾洋孝
2. 発表標題 APOE 2ハプロタイプは血清尿酸値を増加させる
3. 学会等名 第55回日本痛風・尿酸核酸学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiyoshi Nakayama, Yuya Shirai, Yusuke Kawamura, Yu Toyoda, Masahiro Nakatochi, Seiko Shimizu, Nariyoshi Shinomiya, Yukinori Okada, Hirotaka Matsuo
2. 発表標題 Mendelian randomization analyses revealed that coffee consumption reduces gout risk independently of serum uric acid levels
3. 学会等名 European Crystal Network Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kawamura Y, Nakayama A, Nakatochi M, Yamamoto K, Nakaoka H, Shimizu S, Maehara K, Kirihara M, Koyama T, Hishida A, Shimizu T, Ooyama H, Nagase M, Shirai Y, Toyoda Y, Takada T, Kamatani Y, Ichida K, Wakai K, Inoue I, Okada Y, Shinomiya N, Matsuo H.
2. 発表標題 Clinically-Defined Gout Revealed Multiple Subtype-Specific Gout Loci and Enrichment of Selection Pressure on ABCG2 and ALDH2
3. 学会等名 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山昌喜, 中枋昌弘, 河村優輔, 山本健, 中岡博史, 清水聖子, 小山晃英, 栗木清典, 大山博司, 島ノ江千里, 釜野桜子, 前原一輝, 桐原真奈, 嶽崎俊郎, 松尾恵太郎, 鈴木貞夫, 若井建志, 岡田随象, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝
2. 発表標題 病型特異的な痛風関連遺伝子と適応進化の評価: 臨床診断された痛風症例のゲノムワイド関連解析から
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawamura Y, Nakayama A, Nakatochi M, Yamamoto K, Nakaoka H, Shimizu S, Kirihara M, Shimizu T, Ooyama H, Shirai Y, Danjoh I, Hosomichi K, Kamatani Y, Kubo M, Ichida K, Wakai K, Inoue I, Okada Y, Shinomiya N, Matsuo H.
2. 発表標題 Subtype genome-wide meta-analyses of gout: novel gout risk loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾洋孝, 高田龍平, 中枋昌弘, 中山昌喜, 大山博司, 長瀬満夫, 日高雄二, 清水徹, 岡田随象, 市田公美, 四ノ宮成祥
2. 発表標題 痛風・高尿酸血症の分子病態の解明に向けて: ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等を通じた遺伝統計学的解析
3. 学会等名 第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山昌喜, 中枋昌弘, 河村優輔, 清水聖子, 清水徹, 大山恵子, 大山博司, 長瀬満夫, 日高雄二, 川口真, 高田龍平, 細谷龍男, 市田公美, 四ノ宮成祥, 松尾洋孝
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析による病型特異的な痛風関連遺伝子の同定と日本人の適応進化
3. 学会等名 第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuo H, Nakatochi M, Nakayama A, Kawamura Y, Toyoda Y, Shimizu S, Takada T, Ichida K, Shinomiya N, Okada Y
2. 発表標題 Recent findings in clinico-genetics analyses for clinically-defined gout
3. 学会等名 European Crystal Network (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

防衛医科大学校分子生体制御学講座ホームページ : <http://ndmc-ipb.browse.jp/>

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
その他の国・地域 (台湾)	國立高雄大學		