

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：82406

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ～2012

課題番号：23659339

研究課題名（和文）

分子遺伝疫学的解析による虚血性心疾患の病態解明と予防医学への応用に向けた研究

研究課題名（英文）Molecular epidemiologic study toward preventive medicine of ischemic heart diseases.

研究代表者

松尾 洋孝 (MATSUO HIROTAKA)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・講師

研究者番号：00528292

研究成果の概要（和文）：

虚血性心疾患を対象とした臨床遺伝学的研究の基盤となる研究リソースの構築を行うとともに、痛風遺伝子 ABCG2 の病因変異（多型）との関連解析を実施したところ、有意な結果が得られつつある。他の尿酸トランスポーター遺伝子についても、これまでに候補が絞られてきている。本研究において、これらと ABCG2 の解析結果を併せて評価していくことにより、発症リスクと分子病態に基づく虚血性心疾患の予防法・治療法の開発に資する研究体制の基盤が整備された。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we collected genome samples from ischemic heart diseases (IHD). By association studies of some genes, we are getting positive data. Through this study, we could establish the research resource to investigate the molecular pathogenesis of IHD, and to develop the prevention and therapy of these diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	0	2,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：分子遺伝疫学

## 1. 研究開始当初の背景

高尿酸血症や痛風が、虚血性心疾患や脳卒中などのリスクとなることが知られているが(Ordi et al. N. Engl. J. Med, 2006)、その機序は明らかとなっていない。我々は、尿酸排泄トランスポーターABCG2 遺伝子が生活習慣病の1つである痛風の主要病因遺伝子（以下、痛風遺伝子）であることを最近報告した(Matsuo et al, Science

Translational Medicine, 2009)。掲載雑誌は、2009 年 10 月に創刊された「Science 誌」の医学系姉妹誌であり、日本の研究グループの原著論文として初めて掲載された。虚血性心疾患や脳卒中は「血管の炎症病」と言われており、尿酸の高値に引き続いて惹起された炎症に起因する可能性が高く、本研究では、「尿酸値を高めるありふれた SNP」が虚血性心

疾患のリスクを高める可能性に注目した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、まず「多数の虚血性心疾患症例を解析して、痛風遺伝子 ABCG2 の変異による発症リスクへの影響を評価すること」である。さらに、「虚血性心疾患の新規の主要病因遺伝子を同定し、これらの尿酸関連遺伝子を活用した虚血性心疾患の早期予防法と治療法の開発に資すること」である。

## 3. 研究の方法

研究目的」の項に記したく1>からく4>の事項を明らかにするために、本研究では以下の(1)から(4)の観点から計画を立てて研究を実施する。

- (1) 虚血性心疾患を対象とした臨床遺伝学的研究の基盤となる研究リソースの構築
- (2) 痛風遺伝子 ABCG2 の病因変異(多型)と虚血性心疾患の関連解析
- (3) 他の尿酸トランスポーター遺伝子を対象とした虚血性心疾患の関連解析
- (4) 発症リスクと分子病態に基づく虚血性心疾患の予防法・治療法を開発に資する研究の展開

## 4. 研究成果

本研究では、分子遺伝疫学的解析による虚血性心疾患の病態を解明し、その予防医学への応用を目指すために、以下の(1)~(4)の観点から研究を実施した。

- (1) 虚血性心疾患を対象とした臨床遺伝学的研究の基盤となる研究リソースの構築
- (2) 痛風遺伝子 ABCG2 の病因変異(多型)と虚血性心疾患の関連解析
- (3) 他の尿酸トランスポーター遺伝子を対象とした虚血性心疾患の関連解析
- (4) 発症リスクと分子病態に基づく虚血性心疾患の予防法・治療法を開発に資する研究の展開

特に(1)の研究リソースの構築が進展し、多数例の虚血性心疾患のサンプルが得られており、臨床情報を整理し追加サンプルの収集を実施した。それらのサンプルに対して、現在 ABCG2 における病因変異となる2つの主要な SNP について解析し、有意な結果が得られつつある。他の尿酸トランスポーター遺伝子についても、これまでに候補が絞られてきている。これらと ABCG2 の解析結果と併せて評価していくことにより、(4)の研究展開が十分に可能な段階に至ることができた。

また、虚血性心疾患を対象として解析している痛風遺伝子 ABCG2 についても、研究が進展して、高尿酸血症の発症機序に関する定説を覆すような新規メカニズムの解明につながる成果が得られた。すなわち、これまで尿酸排泄過剰によると考えられてきた高尿酸血症の多くは、実際には腎外排泄の低下(腸管からの尿酸排泄低下)が関わっていることが分かった。高尿酸血症と虚血性疾患を含む循環器疾患との関連は最近報告が認められるようになっており、ABCG2 遺伝子がこれまで不明であった機序を介して、これらの循環器疾患に関連していることも考えられる重要な知見となった。(Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Nat Commun, 3, 764, 2012)

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- (1) Ichida K, Matsuo H 他、Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, Nat Commun、査読有、Vol.3、2012、764
- (2) Takeuchi S 他、L:-Leucine induces growth arrest and persistent ERK activation in glioma cells、Amino Acids、査読有、Vol.43、No.2、2012、717-724
- (3) Kawamura Y, Matsuo H 他 Pathogenic GLUT9 Mutations Causing Renal Hypouricemia Type 2 (RHUC2). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids、査読有、Vol.30、No.12、2011、1105-1111
- (4) Nakayama A, Matsuo H 他、ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.、査読有、Vol.30、No.12:、2011、1091-1097
- (5) Matsuo H 他、. Identification of ABCG2 dysfunction as a major factor contributing to gout. Nucleosides
- (6) Matsuo H 他、ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids、Vol.30、No.12、2011、1117-1128
- (7) Hamajima N 他、Significant association of serum uric acid levels

with SLC2A9 rs11722228

[学会発表] (計 53 件)

- (1) 市田公美、松尾洋孝他、尿酸の腸管排泄低下は高尿酸血症の主要な新規機序である、日本消化器学会第99回総会、2013. 3. 21.-2013. 3. 23、鹿児島
- (2) 松尾洋孝他、 Decreased urate excretion from intestine is a common cause of hyperuricemia. 腸管における尿酸排泄の低下は高尿酸血症の新規機序である、第90回日本生理学会大会、2013. 3. 27~2013. 3. 29、東京、学会賞受賞
- (3) 松尾洋孝他、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、2013. 2. 14-2013. 2. 15、東京
- (4) 中山昌喜、松尾洋孝他、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、2013. 2. 14-2013. 2. 15、東京
- (5) 高田雄三、松尾洋孝他、 ABCG2 遺伝子タイピングに基づく高尿酸血症における新規病型分類の提唱、第23回生物試料分析科学学会年次集会、2013. 2. 10. ~2013. 2. 11、大阪
- (6) 松尾洋孝他、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、2013. 1. 24-2013. 1. 26、大阪
- (7) 15. 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、2013. 1. 24- 2013. 1. 26.
- (8) 高田雄三、松尾洋孝他、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、2012. 11. 7-2012. 11. 9、京都
- (9) Matsuo H 他、Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause

hyperuricemia、2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting、2012. 11. 6-2012. 11. 10、San Francisco, USA

- (10) 松尾洋孝他、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、2012. 10. 25-2012. 10. 27、東京
- (11) 中山昌喜、松尾洋孝他、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、2012. 10. 20-2012. 10. 27、東京
- (12) Matsuo H 他、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.
- (13) 内海由貴、松尾洋孝他、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.
- (14) 高田龍平、市田公美、松尾洋孝他、Decreased ABCG2-mediated urate excretion from intestine is a common cause of hyperuricemia. 尿酸トランスポーターABCG2 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。第86回日本薬理学会年会、福岡、2013. 3. 21.-2013. 3. 23.
- (15) 高田龍平、市田公美、松尾洋孝他、尿酸トランスポーターABCG2/BCRP の機能低下型遺伝子多型は腎外排泄低下型高尿酸血症をもたらす。第33回日本臨床薬理学会学術総会、那覇、2012. 11. 29.-2012. 12. 1.
- (16) 田代雄祐他、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.
- (17) 田代雄祐他、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.
- (18) 高田龍平、市田公美、松尾洋孝他、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.
- (19) 高田龍平、市田公美、松尾洋孝他、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,
- (20) 高田龍平、市田公美、松尾洋孝他、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.
- (21) Kimiyoshi Ichida, Hiroataka Matsuo 他、Influence of ABCG2 dysfunction on uric acid excretion pathways. European Human Genetics Conference 2012, Nurnberg, Germany 2012. 6. 23-2012. 6. 26
- (22) 内海由貴、松尾洋孝他、不随意運動モデルハムスターdtsz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.
- (23) 高田雄三、松尾洋孝他、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.
- (24) Matsuo H 他、Genotyping ABCG2 to estimate gout risk- for practical use in the clinical setting. 4th Federation of European Biochemical Societies (FEBS) special meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins (ABC2012), Innsbruck, Austria, 2012. 3. 3-2012. 3. 9.
- (25) 44. 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. 4th Federation of European Biochemical Societies (FEBS) special meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins (ABC2012), Innsbruck,
- (26) 高田雄三、松尾洋孝他、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.
- (27) 中山昌喜、松尾洋孝他、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.
- (28) 佐々木裕明、高田雄三、松尾洋孝他、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.
- (29) 寺重翔、松尾洋孝他 不随意運動モデルハムスターdtsz 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.
- (30) 中山昌喜、松尾洋孝他、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.
- (31) 高田雄三、松尾洋孝他、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.
- (32) 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.
- (33) Okada C, Matsuo H 他、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.
- (34) 岡田千沙、松尾洋孝他、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.
- (35) 四ノ宮成祥他、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.
- (36) Matsuo H 他、Gout is caused by common dysfunctional variants of ABCG2/BCRP. BioMedical Transporters 2011, Grindelwald, Switzerland,

2011. 8. 7-2011. 8. 11.

- (37) 四ノ宮成祥, 中山昌喜, 松尾洋孝他、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.
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) 河村優輔, 松尾洋孝他、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.
- (41) 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.
- (42) 高田雄三, 松尾洋孝他、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.
- (43) Matsuo H 他、 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】
- (44) Watanabe S, Matsuo H 他 Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci. Res.* 68(3): 232-240, 2010.
- (45) Kawamura Y, Matsuo H 他、 Pathogenic GLUT9 mutations in renal hypouricemia type 2. Gordon Research Conferences on Membrane Transport Proteins, Biddeford, ME, USA, 2010. 8. 15-2010. 8. 20.
- (46) Nakayama A, Matsuo H 他、 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.

- (47) Matsuo H 他、 Common variants of ABCG2/BCRP cause gout. Gordon Research Conference on Membrane Transport Proteins, Biddeford, ME, USA, 2010. 8. 15-2010. 8. 20.
- (48) Inoue H, Matsuo H 他、 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.
- (49) Matsuo H 他、 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.
- (50) 松尾洋孝他、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.
- (51) Matsuo H 他、 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.
- (52) Kawamura Y, Matsuo H 他、 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.
- (53) Nakayama A, Matsuo H 他、 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】

[図書] (計 19 件)

- (1) 中山昌喜, 松尾洋孝他、ABCG2 と高

- 尿酸血症高尿酸血症と痛風 (メディカルレビュー社) . 21(1); 43-8, 2013.
- (2) 松尾洋孝他、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. 31: 553-7, 2012.
- (3) 千葉俊周, 松尾洋孝他遺伝性腎性低尿酸血症. 日本臨床. 807-11, 2012.
- (4) 千葉俊周, 松尾洋孝他、. 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. 301-4, 2012
- (5) 中山昌喜, 松尾洋孝他、【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. 370-3, 2012
- (6) 高田龍平, 松尾洋孝他、尿酸排出トランスポーターと高尿酸血症の新たな発症メカニズム. 日本医事新報「一週一話」(日本医事新報社) . 4637: 48-9, 2013.
- (7) 松尾洋孝他、腎性低尿酸血症の遺伝学. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌. 中外医薬社, 東京, 145-154, 2012.
- (8) 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.
- (9) 松尾洋孝 【尿酸】 高尿酸血症と腎輸送体. 腎臓. 34: 16-22, 2011.
- (10) 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.
- (11) 高田雄三, 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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
- (15) 松尾洋孝、痛風の病因遺伝子. 痛風と核酸代謝. 34: 159-169, 2010.
- (16) 松尾洋孝他、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.
- (17) 中山昌喜, 松尾洋孝他、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.
- (18) 中山昌喜, 松尾洋孝他、痛風の遺伝子. リウマチ科. 科学評論社. 東京. 689-694, 2010.
- (19) 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.

## 6. 研究組織

研究代表者

松尾 洋孝 (MATSUO HIROTAKA)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・講師

研究者番号 : 00528292