

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293145

研究課題名(和文) 分子遺伝疫学的解析による痛風の病態解明とゲノムテーラーメイド医療への応用

研究課題名(英文) Investigation of pathophysiology of gout by molecular genetic epidemiological analysis and application to genome-tailored medicine

研究代表者

松尾 洋孝 (Matsuo, Hirotaka)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・その他部局等・講師)

研究者番号：00528292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多数例の痛風症例等のゲノムサンプルと臨床データを収集し、全例およびサブタイプ別にゲノムワイドな解析を行った。また、見出された痛風・尿酸関連遺伝子を対象とした分子機能解析を行い、痛風・高尿酸血症の発症リスクを評価した。本研究により、サブタイプ特異的なものを含む10個の関連遺伝子座を見出した。さらに、尿酸排泄輸送体遺伝子ABCG2の機能低下型変異は個人の発症リスクだけではなく、日本人集団としても大きな発症要因であることを見出した。すなわち、遺伝子解析によるハイリスク群のスクリーニングの可能性と、見出されたハイリスク群への遺伝子変異に基づく個別化医療の可能性を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we collected a large number of genome samples and clinical information from gout/hyperuricemia cases and controls, and conducted genome-wide association analyses for all and subtype-divided participants. Also, we performed molecular functional analyses on those encoded by the identified gout/urate-associated genes, and investigated their genetic association with gout/hyperuricemia. From these studies, we identified ten loci which included subtype specific ones. Furthermore, we revealed that the dysfunctional variants of urate exporter ABCG2 gene have a large effect on gout progression not only for each individual, but also for Japanese population. In other words, we elucidated possibilities of screening a high-risk population by genotyping, and also clarified potentialities of personalized medicine based on their variants.

研究分野：医歯薬学

キーワード：分子遺伝疫学 予防医学 個人差医療 尿酸 遺伝統計学 個人差医療に基づく予防医学

## 1. 研究開始当初の背景

痛風は、高尿酸血症に引き続いておこる生活習慣病で、激痛を伴う関節痛を生じるほか、高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスクとなることが知られている。生活習慣の欧米化および高齢化に伴い患者の頻度が増加しており、食生活を含む生活習慣や遺伝的要因の関与が考えられていた。しかし、非常に稀な先天性尿酸代謝異常による痛風以外は、大部分の痛風の原因は不明なままであった。研究代表者らは、防衛医大、東大、東京薬科大、慈恵医大、名古屋大を含む11大学・機関の研究者と共同研究チームの代表として、「トランスポーターの分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」を行い、尿酸排泄トランスポーター遺伝子 *ABCG2* が、痛風の主要な病因遺伝子であることを世界に先駆けて発見した(H. Matsuo, et al. *Sci Transl Med*, 2009)。すなわち、この遺伝子の機能低下型変異による尿酸排泄機能低下は痛風のリスクを著しく高め(痛風患者の8割に3倍以上のリスク、うち1割に最大で約10倍のリスク)、痛風の主要な病因であることが明らかとなった。

さらに、体外へ排泄される尿酸と遺伝子の関連解析を行い、*Abcg2* ノックアウトマウスでの解析と合わせ、「腎外(腸管)からの尿酸排泄低下」という痛風・高尿酸血症の新規発症メカニズムの発見に成功し、現代医学の定説を覆す発見として報告した。この結果、「腎外排泄低下型」という痛風・高尿酸血症の新規病型分類が提唱され、この疾患の病態解明につながる成果となった。

これまでにヒトの血清尿酸値に大きな変動をもたらす代表的な尿酸トランスポーターは、我々が報告した *URAT1* (A. Enomoto, et al. *Nature*, 2002)と *GLUT9* (H. Matsuo, et al. *Am J Hum Genet*, 2008)、そして前述の *ABCG2* の3つである。前二者はヒトの腎臓における尿酸再吸収トランスポーターであり、後者は尿酸排泄トランスポーターである。この3種のトランスポーターにより、ヒトの血清尿酸値が調整されているメカニズムが我々によって明らかになっている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、大規模な分子遺伝疫学的解析をさらに進めてゲノムワイドに実施するとともに、分子機能解析を併用することで、生活習慣病の1つである「痛風・高尿酸血症の病態の全容解明」を目指すことである。さらに、その成果をもとに、「ゲノムテーラーメイド医療のモデルとしての確立」も目指すことである。

## 3. 研究の方法

本研究では以下の(1)～(5)の観点から計画を立てて研究を実施する。

(1) 大規模分子遺伝疫学解析に適した検体収集による研究リソースの構築

① 健康診断サンプル 5,000 例のゲノム DNA

を抽出し、多岐にわたる健康診断の臨床データを整理・解析する。

② 痛風症例、計 2,000 例のゲノム DNA を抽出し、詳細な臨床データの整理・解析を実施する。

(2) ゲノムワイド解析による痛風関連遺伝子の同定

① 痛風のゲノムワイド関連解析(GWAS): 既に我々の実施した痛風の GWAS について、大規模な 2 次スクリーニングを行う。

② 次世代シーケンサーによる解析: 上記の GWAS などのゲノムワイド解析で見いだされた遺伝子について、次世代シーケンサーによる target capture 法を用いた詳細かつ大規模な遺伝子配列の決定を実施して、発症に寄与する common variant と rare variant の同定と、重要な関連遺伝子の決定を目指す。

(3) 痛風関連遺伝子を対象とした分子機能解析

上記(2)の大規模遺伝子解析で見いだされた候補遺伝子については、尿酸輸送解析など含めた分子機能解析を実施する。

(4) 新規病型分類に基づく新しい視点からのサブタイプ解析と発症リスク評価

ゲノムワイド解析を含む大規模遺伝子解析は、単に痛風症例と正常コントロールの比較だけでなく、これまでに報告した新規病型分類を取り入れたサブタイプ解析を併せて実施する。

(5) 個別化予防・個別化医療の観点からの痛風の早期予防法の開発

痛風発症リスク情報と分子機序解明に基づき、その分子病態と個人差の全容が明らかにすることを目指す。この上で、個人差情報を活用して、高リスクグループや無症候性高尿酸血症に対する「痛風のゲノムテーラーメイド医療」を提案し、遺伝子の個人差に応じたより適切な予防法と治療薬の選択の実現を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) 痛風の GWAS

痛風と臨床診断された日本人男性 945 人と正常尿酸値を持つ男性 1213 例に対し GWAS が行われ、検出された 123 個の SNP について、別の症例 1048 名と対照群 1334 名による再解析が行われた (H. Matsuo, et al. *Ann Rheum Dis*, 2016)。その結果、ゲノムワイド有意 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) である 5 つの遺伝子領域が検出された (図 1)。リスクアレルにより臨床分類が分かれる傾向も見出され、遺伝子解析によるコンパニオン診断に活用できる可能性が示唆された (図 2)。

### (2) 痛風の病型分類別の GWAS

上記(1)に引き続き、病型分類別の GWAS が行われた (A. Nakayama, et al. *Ann Rheum Dis*, 2017)。これは、上記の症例 945 名と対照群 1213 名に対し行われた GWAS の結果に追加して、別の症例 1396 名と対照群 1268 名でのカスタムチップによる関連解析の結果をメタ

アナリシスしたものである (図3)。この解析により、前述の5つの遺伝子領域に加え、さらに5つの遺伝子領域が新たに見出された。

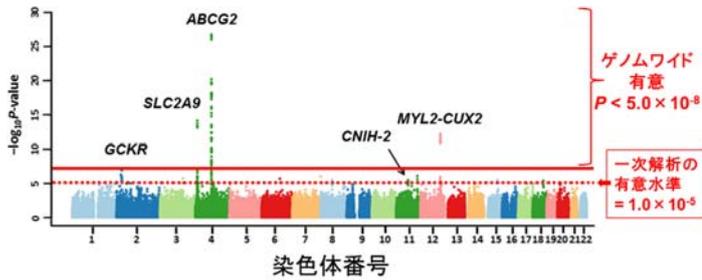


図1. 日本人男性の痛風患者における GWAS の結果 (一次解析の結果であるマンハッタンプロット)。5つのゲノムワイド有意な遺伝子座が見出された。

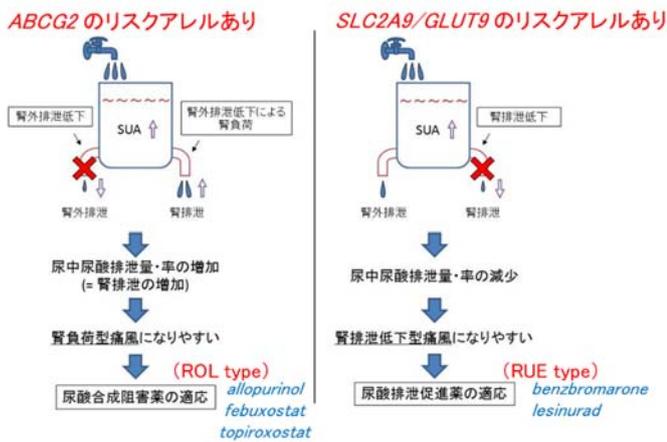


図2. 遺伝子解析による痛風のコンパニオン診断への活用の可能性。リスクアレルにより痛風の臨床分類が分かる傾向が見出された。

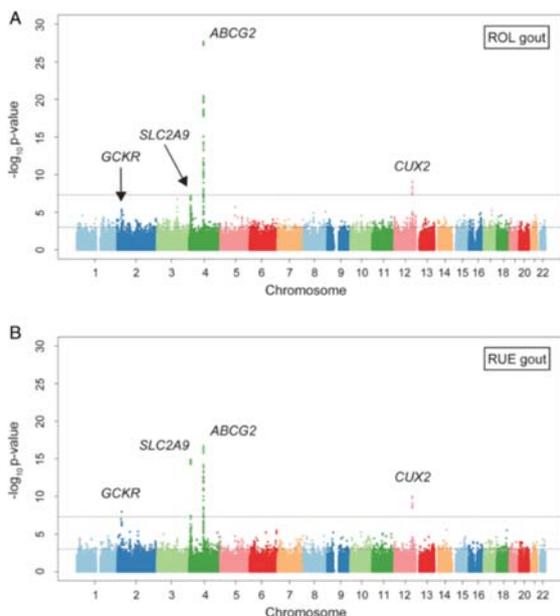


図3. 痛風の病型分類別の GWAS の結果。(A)は腎負荷 (腎外排泄低下等) のある痛風患者集団の、(B)は腎排泄低下のある患者集団の、それぞれの一次解析の結果である。最終的に合計 10 個のゲノムワイド有意な遺伝子座が見出された。

新規に見出された *NIPAL1* 遺伝子はマグネシウムトランスポーター遺伝子であったため、*NIPAL1* の分子機能解析が実施されたが、尿酸輸送機能は見出されなかった。また、見出された *NIPAL1* と *FAM35A* それぞれについて、腎臓における免疫組織化学染色を行ったところ、遠位ネフロン中心に局在した発現が確認された。これまで尿酸の再吸収・排泄は近位ネフロン中心と考えられていたが、今回の研究からは遠位ネフロンも尿酸値の調整に関わっている可能性が見出された。遺伝子 *FAM35A* については、白人及びポリネシア人での痛風集団における再現解析においても痛風との有意な関連が見出され、これらの人種に共通した痛風の分子病態の存在が示唆された。

その他、メチローム解析等のゲノムワイド解析についても、現在検討が進められている。また、次世代シーケンサーによる *ABCG2* 遺伝子の rare variant の探索についても、現在成果が得られつつある。

(3) 見出された遺伝子座の fine mapping 等 上記 (1) 及び (2) で見出された *CUX2* 領域についても fine mapping がなされ、真の関連遺伝子がアルコール代謝に関わる遺伝子 *ALDH2* であることが見出された (M. Sakiyama, et al. *Sci Rep*, 2016)。

すなわち、痛風発症においては尿酸トランスポーター遺伝子のほか、糖代謝に関連する *GSKR* 遺伝子と、アルコール代謝に関連する *ALDH2* 遺伝子が関連していることを遺伝疫学的に証明することができた。

(4) 構築された研究リソースを基にした痛風関連遺伝子の解析

本研究で構築された研究リソースを基に、様々な尿酸遺伝子と痛風の関連が検討された。検討結果を報告した遺伝子として、*MCT9* 遺伝子 (A. Nakayama, et al. *Hum Cell*, 2013), *LRP2* 遺伝子 (A. Nakayama, et al. *Rheumatol Int*, 2014), *cGKI/PRKG2* 遺伝子 (M. Sakiyama, et al. *J Rheumatol*, 2014), *LRRC16A* 遺伝子 (M. Sakiyama, et al. *Hum Cell*, 2014; H. Ogata, et al. *Mod Rheumatol*, 2017), *OAT4* 遺伝子 (M. Sakiyama, et al. *Drug Metab Pharmacokin*,

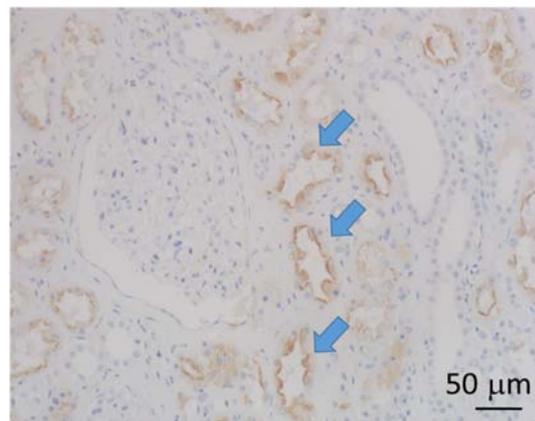


図4. 輸送体 NPT1 の免疫組織化学染色。輸送体 NPT1 はヒト腎近位尿細管管腔側 (青矢印) に局在することが示された。

2014), *PDZK1* 遺伝子 (Y. Takada, et al. *J*

Rheumatol, 2014; T. Higashino, et al. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2016), *ALPK1* 遺伝子(T. Chiba, et al. *Hum Cell*, 2015), *NPT1/SLC17A1* 遺伝子(T. Chiba, et al. *Arthritis Rheumatol*, 2015)などがある。これらの遺伝子では痛風やそのサブタイプとの関連解析のほか、適宜、機能解析や局在解析も行われ(図4)、これらの研究も痛風の分子的病態の解明に資するものとなった。

#### (5)「痛風遺伝子」*ABCG2* の大規模分子遺伝疫学解析

本研究で構築された研究リソースを基に、痛風の主要な病因遺伝子 *ABCG2* についてもさらなる大規模分子遺伝疫学解析がすすめられた。まず、新たな病型分類に基づき分類された痛風・高尿酸血症患者において、輸送体 *ABCG2* の遺伝子変異は、「腎排泄低下のある痛風」と「腎負荷のある痛風」の両方の発症リスクを増やすことが明らかとなった(H. Matsuo, et al. *Sci Rep*, 2014)。すなわち、輸送体 *ABCG2* は腎臓と腎外(腸管)の両方における尿酸排泄に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、*ABCG2* 遺伝子変異は若年で発症する痛風の主要な病因遺伝子であることも明らかとなった(H. Matsuo, et al. *Sci Rep*, 2013)。これは、遺伝子解析により痛風の若年発症するハイリスク群を抽出できる可能性を示唆している。このような *ABCG2* 遺伝子変異の頻度は、白人・黒人と比較しても、日本人で特に高いことが明らかとなり(M. Sakiyama, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014)、日本人の遺伝的発症リスクの高さが考えられた。

さらに、日本人の健診集団参加者である男女 5005 人の大規模分子遺伝疫学解析から、日本人集団の約半数は *ABCG2* 遺伝子変異をもち、その遺伝要因が持つ高尿酸血症の発症に対する影響力は、典型的な環境要因である肥満、多量飲酒、加齢よりも強いことが明らかとなった(A. Nakayama, et al. *Sci Rep*, 2014)。ま

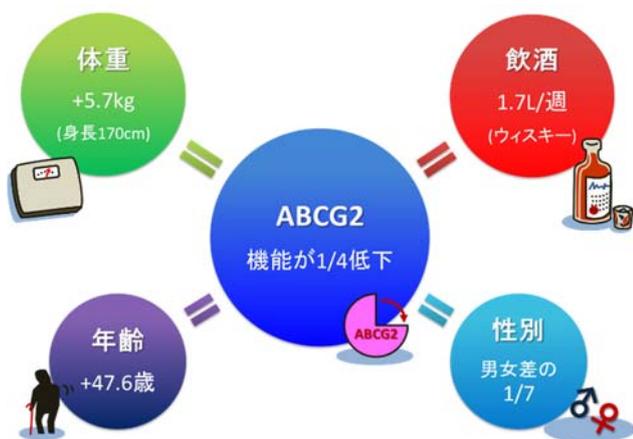


図5. *ABCG2* 遺伝子の機能低下型変異が及ぼす血清尿酸値上昇への影響力と同等の環境要因の大きさのイメージ。研究代表者らによる研究から、「ゲノム公衆衛生」的研究成果や「ゲノムテーラーメイド医療」に資する研究成果が得られた。た、この研究において各要因の血清尿酸値に

対する影響の強さが比較され、例えば「*ABCG2* 輸送体の尿酸排泄機能が1/4低下すること」は、血清尿酸値を上昇させる影響力として「BMI 1.97の上昇(身長170cmのヒトが5.7kg太る)」「純エタノール換算で毎週552.1gの飲酒(毎週ウイスキー1.7Lの飲酒)」と等しいことが明らかとなった(図5)。すなわち、遺伝子 *ABCG2* の2つの遺伝子変異を調べることで、高尿酸血症・痛風のハイリスク群を効率的にスクリーニングすることができるという「ゲノム公衆衛生」的成果や、またそこで発見されたハイリスク群集団において、遺伝子変異の情報に基づく具体的な減量目標を個別に提示するという「ゲノムテーラーメイド医療」の具体例を見出すことに成功した。

#### (5) 本研究の影響とまとめ

上記(1)～(4)で述べたように、一連の大規模な分子遺伝疫学的研究により、生活習慣病の1つである痛風・高尿酸血症の分子的病態の一端が解明されてきた。

ここで述べてきた成果は、新聞等の各種メディアに掲載され一般社会へ広く伝えられたことから、社会的関心も高かったものと推察する。また、研究論文の引用のほか、本成果は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の報告書の一つである「平成27年度国内外における遺伝子診療の実態調査報告書」にも、本邦における common disease の「ゲノム研究の進捗」が目覚ましい一例として記載されるなど、学術的・医療政策的な影響もあったものと考えられる。

すなわち、本研究は、その目標である「痛風・高尿酸血症の病態の全容解明」と「ゲノムテーラーメイド医療のモデルとしての確立」の両方の発展をもたらす大きな契機となったものと考えられる。

このように、痛風の遺伝子解析は日本が世界をリードする形で先進的な成果を挙げることができた。しかしながら、これまでで見出された痛風の原因遺伝子の関与は、痛風発症の発症の約10%を説明できるのみである。海外でも痛風の遺伝子研究が進展中であり、日本においても whole genome sequence (WGS) や target sequence など次世代シーケンサーによる解析や、さらなるゲノムワイド解析を含めた大規模な遺伝子解析を進め、世界をリードする研究体制・基盤を構築していく必要がある。

#### 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23件)

(1) A. Nakayama, H. Nakaoka, K. Yamamoto, ..., T. Takada, ..., K. Ichida, N. Shinomiya, T. R. Merriman, H. Matsuo, GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 869-877 (2017).

(2) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., K. Ichida, T.

- Shimizu, H. Ooyama, N. Shinomiya, Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk. *Sci. Rep.* **7**, 2500 (2017).
- (3) M. Sakiyama, H. Matsuo, H. Nakaoka, K. Yamamoto, ..., N. Shinomiya, Identification of rs671, a common variant of ALDH2, as a gout susceptibility locus. *Sci. Rep.* **6**, 25360 (2016).
- (4) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., T. Takada, K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci. Rep.* **6**, 20148 (2016).
- (5) H. Yokokawa, ..., H. Matsuo, ..., Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **18**, 53-59 (2016).
- (6) H. Matsuo, K. Yamamoto, ..., T. Takada, ..., N. Hamajima, ... K. Ichida, H. Ooyama, T. Shimizu, N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 652-659 (2016).
- (7) H. Matsuo, ..., N. Shinomiya, ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2**, 302-306 (2015).
- (8) T. Chiba, H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., K. Ichida, T. Shimizu, Y. Kanai, N. Shinomiya, NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 281-287 (2015).
- (9) T. Chiba, H. Matsuo, ..., K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study. *Hum. Cell* **28**, 1-4 (2015).
- (10) J. Furukawa, ..., T. Takada, H. Matsuo, H. Yuasa, Functional identification of SLC43A3 as an equilibrative nucleobase transporter involved in purine salvage in mammals. *Sci. Rep.* **5**, 15057 (2015).
- (11) Y. Takada, H. Matsuo, ..., K. Ichida, N. Shinomiya, Common variant of *PDZK1*, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout. *J. Rheumatol.* **41**, 2330-2331 (2014).
- (12) T. Takada, K. Ichida, H. Matsuo, ..., N. Shinomiya, H. Suzuki, ABCG2 dysfunction increases serum uric acid by decreased intestinal urate excretion. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **33**, 275-281 (2014).
- (13) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., N. Shinomiya, Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 490-492 (2014).
- (14) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., T. Takada, H. Suzuki, N. Hamajima, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, A common variant of organic anion transporter 4 (*OAT4/SLC22A11*) gene is associated with renal underexcretion type gout. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 208-210 (2014).
- (15) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., N. Hamajima, Y. Sakurai, K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Common variant of leucine-rich repeat-containing 16A (LRRCL16A) gene is associated with gout susceptibility. *Hum. Cell* **27**, 1-4 (2014).
- (16) M. Sakiyama, H. Matsuo, ..., K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility. *J. Rheumatol.* **41**, 1395-1397 (2014).
- (17) A. Nakayama, H. Matsuo, ..., K. Ichida, N. Shinomiya, Common variants of a urate-associated gene *LRP2* are not associated with gout susceptibility. *Rheumatol. Int.* **34**, 473-476 (2014).
- (18) A. Nakayama, H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., K. Ichida, N. Shinomiya, Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci. Rep.* **4**, 5227 (2014).
- (19) H. Matsuo, T. Takada, ..., N. Shinomiya, K. Ichida, ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **33**, 266-274 (2014).
- (20) T. Chiba, H. Matsuo, ..., N. Hamajima, Y. Kanai, N. Shinomiya, Identification of a hypouricemia patient with SLC2A9 R380W, a pathogenic mutation for renal hypouricemia type 2. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **33**, 261-265 (2014).
- (21) H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., K. Yamamoto, ..., K. Ichida, T. Shimizu, N. Shinomiya, ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci. Rep.* **4**, 3755 (2014).
- (22) H. Matsuo, K. Ichida, T. Takada, ..., K. Yamamoto, ..., N. Hamajima, ..., N. Shinomiya, Common dysfunctional variants in *ABCG2* are a major cause of early-onset gout. *Sci. Rep.* **3**, 2014 (2013).
- (23) A. Nakayama, H. Matsuo, ..., T. Takada, ..., N. Hamajima, K. Ichida, ..., N. Shinomiya, Common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum. Cell* **26**, 133-136 (2013).
- [学会発表] (計 15 件)
- (1) 松尾洋孝, ..., 市田公美, ... 四ノ宮成祥, ヒト腸管からの生理学的な尿酸排泄機構の証明: 尿酸値は小腸上皮障害のマーカーとなる. 第94回日本生理学会大会. 2017/3/28-30(静岡)
- (2) H. Matsuo, Genetics of gout/hyper-uricemia: Recent progress from Japan. European Crystal Network workshop 2017. 2017/3/2-3 (Paris)
- (3) 崎山真幸, 松尾洋孝, ..., 四ノ宮成祥, アルデヒド脱水素酵素 *ALDH2* 遺伝子のミスセ

ンス変異 rs671 は痛風発症リスクを低下させる. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2017/2/16-17(東京)

(4) 中山昌喜, 松尾洋孝, 崎山真幸, 高田龍平, ..., 市田公美, 四ノ宮成祥, 痛風のゲノムワイド関連解析: 新規遺伝座を含めた 10 個の痛風関連遺伝子座の同定. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2017/2/16-17(東京)

(5) 東野俊英, 松尾洋孝, 崎山真幸, 中山昌喜, 高田龍平, ..., 四ノ宮成祥, PDZK1 の一塩基多型は痛風の発症リスクと関連する. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2017/2/16-17(東京)

(6) 松尾洋孝, 大山恵子, 崎山真幸, 高田龍平, ..., 市田公美, 藤森新, 四ノ宮成祥, 尿酸トランスporter ABCG2 を介したヒト腸管からの尿酸排泄の証明: 小腸上皮障害のマーカーとしての血清尿酸値の重要性. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2017/2/16-17(東京)

(7) 崎山真幸, 松尾洋孝, ..., 高田龍平, 市田公美, 大山博司, 清水徹, 四ノ宮成祥, URATI/SLC22A12 遺伝子の機能消失型変異が血清尿酸値および痛風・高尿酸血症の発症に与える影響. 第 50 回日本痛風・核酸代謝学会総会. 2017/2/16-17(東京)

(8) 赤司藍理, 松尾洋孝, ..., 四ノ宮成祥, 分子遺伝学解析によるヒト腸管からの尿酸排泄の証明: 尿酸値は小腸上皮障害のマーカーとなる. 第 27 回日本疫学会学術総会. 2017/1/25-27(山梨)

(9) 棚橋勇輝, 松尾洋孝, 崎山真幸, 中岡博史, 山本健, ..., 四ノ宮成祥, ALDH2 遺伝子変異 rs671 は痛風発症リスクを下げる: fine mapping による痛風関連遺伝子の同定. 第 27 回日本疫学会学術総会. 2017/1/25-27(山梨)

(10) H. Matsuo, Genetics analysis of gout/hyperuricemia. Oriental Gout Symposium. 2016/7/29-31(青島)

(11) 赤司藍理, 松尾洋孝, 崎山真幸, 中岡博史, 山本健, ..., 四ノ宮成祥, アルコール代謝に関わる ALDH2 の遺伝子変異 rs671 を持つ人は痛風を発症しにくい. 第 34 回日本ヒト細胞学会学術集会. 2016/7/16-17(奈良)

(12) 赤司藍理, 松尾洋孝, ..., 四ノ宮成祥, 痛風の早期発症に関連する尿酸トランスporter 遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異はパーキンソン病の発症を遅らせる. 第 11 回トランスporter 研究会年会. 2016/7/2-3(京都)

(13) 松尾洋孝, 尿酸トランスporter 遺伝子の研究から分かってきた尿酸関連疾患の分子病態と新規臨床分類. 第 42 回関東腎研究会. 2016/6/25(東京)

(14) 松尾洋孝, 遺伝子研究から分かってきた高尿酸血症の病態: 消化器の生理学的・病態生理学的役割を含めて. 小児小腸内視鏡検討会. 2016/6/16(横浜)

(15) A. Akashi, H. Matsuo, K. Yamamoto, ..., N. Hamajima, ..., N. Shinomiya, Genome-wide association study of clinically-ascertained gout identifies multiple risk loci and its association with

clinical subtypes. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016/4/3-7(京都)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 1 件)

名称: 痛風発症関連分子、並びに、尿酸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、検査対、及び薬

発明者: 松尾洋孝、四ノ宮成祥、高田龍平

権利者: 東京大学、他

種類: 特許 番号: 特願 2015-557911

出願年月日: 2014 年 1 月 17 日

国内外の別: 国内

○取得状況(計 2 件)

1) 名称: 尿酸トランスporter、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

発明者: 松尾洋孝、四ノ宮成祥、高田龍平、他

権利者: 東京大学、東京薬科大学、他

種類: 特許 番号: 第 5817038

取得年月日: 2015 年 10 月 9 日

国内外の別: 国内

2) 名称: urate transporter, as well as method and kit for evaluating urate transport related disease factor and inflammation-related disease factor, and test sample and drug

発明者: Hiroataka Matsuo, Nariyoshi Shinomiya, Tappei Takada, et al.

権利者: University of Tokyo and others

種類: Patent 番号: 米国特許番号 NO. 8,409,286

取得年月日: 2015 年 1 月 27 日

国内外の別: 国外(米国)

[その他]

防衛医科大学校分子生体制御学講座:

<http://ndmc-ipb.browse.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)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

### (2)研究分担者

四ノ宮 成祥(SHINOMIYA NARIYOSHI)

防衛医科大学校 医学教育部医学科専門  
課程・教授 研究者番号: 40505260

山本 健(YAMAMOTO KEN)

久留米大学 医学部・教授

研究者番号: 60274528

### (3)連携研究者

浜島 信之(HAMAJIMA NOBUYUKI)

名古屋大学 大学院・医学系研究科・教授

研究者番号: 30172969

市田 公美(ICHIDA KIMIYOSHI)

東京薬科大学 病態生理学・教授

研究者番号: 80183169

高田 龍平(TAKADA TAPPEI)

東京大学 薬学部・講師

研究者番号: 90376468