

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04128

研究課題名(和文)国際コンソーシアムを活用した日本発の痛風の分子疫学研究による予防医学への応用

研究課題名(英文) Practical application to preventive medicine by molecular epidemiological analyses on gout using international consortium framework from Japan

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、共同利用研究施設、病院並びに防衛・分子生体制御学・准教授)

研究者番号：00528292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,200,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の一つである痛風・高尿酸血症は、高血圧、腎臓病、脳卒中などのリスクにもなる。また、その発症にはむしろ環境要因より遺伝的要因が強いことが近年の遺伝学的研究から示唆された。我々は、アジア国際コンソーシアム"AsiaGout"を創設し、他の国際コンソーシアムとも連携して、痛風・高尿酸血症の分子病態の解明とそれに基づく予防医学への応用にむけた研究を推進した。その結果、これらの疾患に関連する多くの遺伝子座や、痛風に対して日本人が遺伝的に影響を受けやすく進化してきたことなどが明らかとなった。本研究成果は、生活習慣病などの多因子疾患での先駆的な例として、日本発のゲノム個別化予防法の開発に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では世界最大規模の患者集団の解析を通して、痛風に関連する数多くの遺伝子座と変異の性質が調べられた。さらにアジア国際コンソーシアム"AsiaGout"に加え、より大きな国際コンソーシアムAPGC (Asia Pacific Gout Consortium)も設立され、令和元年7月に研究代表者が大会長として東京で年会を主催した。この国際共同研究の成果として、新規痛風遺伝子座の同定に加え、痛風発症について日本人が遺伝的に影響を受けやすく適応進化した遺伝子座も見出している。このように、本研究はゲノム個別化医療に寄与する、痛風・尿酸関連疾患の分子疫学を日本がリードして進展させる学術的成果を挙げた。

研究成果の概要(英文)：Gout/hyperuricemia is one of lifestyle diseases and is also a risk of hypertension, kidney disease, and stroke. Recent genetic studies implied that genetic factors rather than environmental factors have strong effect as its cause. We have developed Asian international consortium named "AsiaGout" and conducted several researches for the practical application to preventive medicine by molecular pathophysiological analyses on gout with other international consortiums. As results, we have identified many disease-associated loci and revealed that Japanese has evolved to have greater genetic effect on the onset of gout. The present research will be helpful to develop genome-personalized preventive method from Japan, as it leads multifactorial disorders including lifestyle diseases.

研究分野：分子疫学

キーワード：痛風 高尿酸血症 尿酸トランスポーター 遺伝子 国際コンソーシアム 予防医学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

痛風・高尿酸血症は激痛を伴う関節痛を生じる生活習慣病であるほか、高血圧、腎臓病、脳卒中などのリスクとなることが知られている。日本においても生活習慣の欧米化および高齢化に伴い患者数が増加しており、痛風症例は約100万人、痛風予備軍である高尿酸血症は約1000万人存在しているが、その予防対策は十分でないのが現状である。研究代表者(松尾)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・機関の研究者との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分子遺伝疫学的解析」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 (Matsuo et al, *Sci Transl Med*, 2009)。それまで痛風には食生活を含む生活習慣に加えて遺伝要因の関与が考えられていたが、その発見により初めて痛風の主要な遺伝要因が分子機序とともに明らかになった。それまでに判明していたヒトの尿酸トランスポーターは研究代表者らが共著として報告した SLC22A12 (Enomoto et al, *Nature*, 2002) と SLC2A9 (Matsuo et al, *Am J Hum Genet*, 2008) の2つのみで、共にヒトの腎臓における尿酸再吸収トランスポーターである。3番目に同定された尿酸トランスポーターである ABCG2 は尿酸排泄トランスポーターであり、その機能低下は痛風のリスクを著しく高め(痛風の8割に3倍~10倍のリスク)、痛風の主要な病因となることが明らかとなった。その後、ABCG2 の分子疫学解析と動物モデル解析を実施することで、「腎外排泄低下型」高尿酸血症の病態の発見と新規病型分類の提唱につながり、これは現代医学の定説を覆す成果であった (図1; Ichida et al, *Nat Commun*, 2012)。

研究代表者らは臨床診断された痛風症例のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を世界に先駆けて実施して、5つの痛風の遺伝子座を同定し報告した (Matsuo et al, *Ann Rheum Dis*, 2016)。上記の研究のほとんどは J-MICC 研究 (日本多施設共同コホート研究) との共同研究として実施された。GWAS などによる多因子疾患の分子疫学研究が進む中で、痛風の遺伝要因の強さは多因子疾患の中でも随一と言えるほど際立っており、すでに痛風・高尿酸血症のリスク評価のための ABCG2 検査は全国の病院やクリニックから検査オーダーができるようになってきている。さらに、現時点で、痛風・高尿酸血症は「遺伝子情報を科学的エビデンスと有用性をもって住民に結果を返すことができる唯一の疾患である」という評価を複数のゲノムコホート研究グループからなされ、住民への結果回付についても随時協力している。このように、痛風・高尿酸血症の分子遺伝疫学研究は、日本が世界をリードしている状況であるのみならず、多因子疾患のゲノム個別化医療への応用の研究対象として最も有望なモデル疾患の1つであることが知られている。

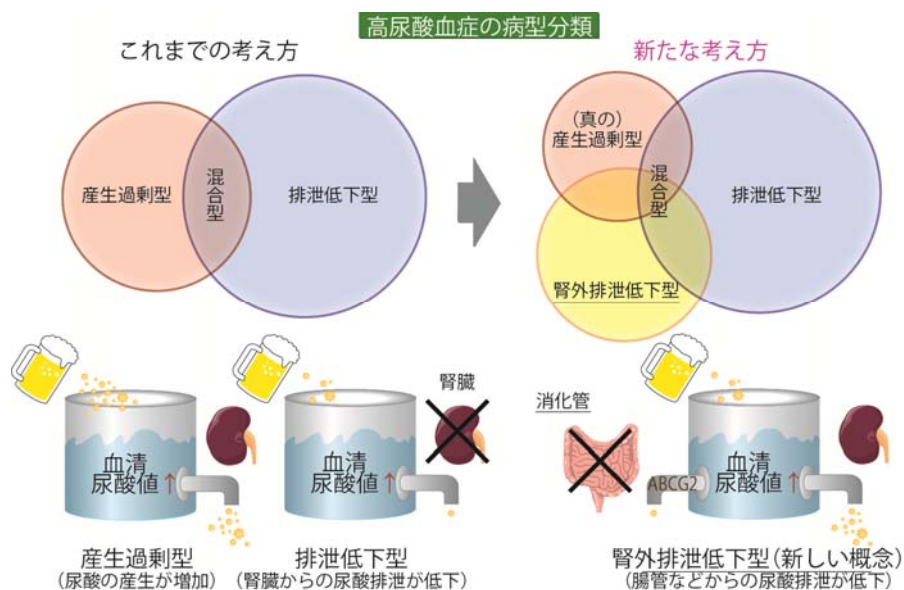


図1. 高尿酸血症の新規病型分類の提唱

2. 研究の目的

前項のような状況の中、しかしながら、海外のグループが日本に追従して、より多くの研究費をかけてこの分野において参入し、大規模な分子疫学研究を開始している。そのため、日本においても、痛風・尿酸関連疾患の分子疫学研究をさらに進めて、アジア国際コンソーシアム AsiaGout を新たに創設し、日本がリードする形でメタ解析を実施できるよう調整した。本研究により、日本発の痛風の分子疫学研究が国際共同研究として実施可能となり、さらに他の国際コンソーシアムとも連携して、痛風の分子病態の解明とそれに基づく予防医学への応用にむけた研究を推進できる体制を構築している。これにより、多因子疾患の先駆的かつ代表的な例として、日本発のゲノム個別化予防にむけた研究成果を、世界をリードする形で得ることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究は、分子疫学の国際共同研究を実施することにより「痛風のゲノム個別化予防」に向けた成果を目指すものである。本研究を通して、痛風のリスク評価法を確立し、痛風のゲノム個別

化予防への応用に資する成果を挙げる。特に、日本だけでなく、アジア内外のコンソーシアムでの国際共同研究を通して、日本人やアジア人特異的な痛風の遺伝子座と、世界共通の痛風のリスク遺伝子座をそれぞれ同定し、痛風の分子病態の更なる解明を行う。これらの知見に基づき、アジアや世界で役立つ痛風のリスク評価法の確立を目指し、さらには、ゲノム個別化予防に役立つ研究成果を目指す。具体的には以下の3項目を実施する。

(1) 症例対照研究による痛風の新規関連遺伝子の探索と同定（関連遺伝子の全体像把握）

研究代表者らは「臨床診断された痛風の GWAS」を世界に先駆けて報告することができたが、上位 16SNP のみの解析であるため、さらに約 2000SNP を対象としたカスタム SNP アレイによる replication study などを実施することで、複数の痛風の新規遺伝子座が同定していく。さらに、上記に加えて SNP アレイでの 1000 例の追加解析をこれまでに実施しているため、これらの解析を研究代表者が見出した新規病型分類を含むサブタイプ解析などを詳細に実施していくことで、新規遺伝子座のさらなる同定が十分に期待できる。上記の解析等で見いだされた痛風遺伝子座の領域について次世代シーケンサーによる探索 (target sequencing) を実施することにより、真に関連する遺伝子と病因変異の同定を目指す。痛風症例はすべて痛風専門外来受診者から同意をえて収集される体制が整っている。

(2) コホート集団を対象とした尿酸関連遺伝子の探索と分子機能評価（個別化予防指標の検討）

J-MICC 研究との共同研究により、1.5 万人以上の GWAS データにおいて、血清尿酸値の変動に関連する遺伝子座の検索を実施する。既報告にない本 GWAS の特徴は、genome-wide imputation を行った上で解析を行い、尿酸値の関連を示す遺伝子座の同定を行うことと、SLC family や ABC family のトランスポーター遺伝子を抽出して、*in vitro* での尿酸輸送能解析を実施できることである。そのため、ゲノムワイド有意水準に到達しないトランスポーター遺伝子についても、その病態生理学的な役割を同定できることが期待できる。これにより、分子機能の視点からも有望な候補遺伝子を抽出できることから、分子疫学的な replication study と分子機能解析を組み合わせて効率的な尿酸関連遺伝子の同定が実現可能である。

(3) AsiaGout の創設と日本がリードする国際共同研究の推進、およびアジア外の国際コンソーシアム (EuroGout など) と連携した国際共同研究の推進

現時点で、痛風・尿酸研究は日本が世界をリードしているが、ヨーロッパにおいては、EuroGout (N=6000) の GWAS プロジェクトが開始されており、アジアにおいても同等規模以上の痛風の国際共同研究体制の確立が望まれる。そのため、研究代表者らは、日本のほか、中国や台湾などのアジアの痛風研究者と連携して「AsiaGout」(痛風のアジア国際コンソーシアム) の創設を進めている。すでにアジアの研究者とは共同研究の調整が始まっており、AsiaGout において日本を核とする国際共同研究が十分に現実化できる体制にある。特に AsiaGout ではメタ解析を含む国際共同研究を日本がリードする形で実施する調整がついており、まずはアジア発の世界に先駆けた研究成果を目指す。具体的には、日本の痛風 GWAS データ (N=2200 以上)、中国の痛風 GWAS データ (N=4000)、さらには台湾の痛風 GWAS データ (N=800) の合計 7000 例以上の解析を、日本が主導する形で、中国及び台湾の研究者と綿密に連携して実施する。AsiaGout の合計 7000 例以上の解析規模は EuroGout の解析規模 (N=6000) を超えているのみならず、AsiaGout における特徴があり、世界に先駆けた重要な研究成果が期待できる。なお、AsiaGout においては、より遺伝要因を確実に見出すために、まずは男性症例において GWAS を実施する。EuroGout と比較して、AsiaGout では対象者の均一性が高い傾向にあり、より少数例でより多くの遺伝子座の同定が期待できる。さらに、日本の症例においては、蓄尿データに基づく、痛風・高尿酸血症の臨床分類を含めた詳細な臨床情報があり、この極めて重要な特徴はほぼ日本の研究グループのみが有する研究上の大きな利点であり、サブタイプ解析などにも活用可能な体制である。

最終的には EuroGout などのアジア外の痛風コンソーシアムとも連携した大規模メタ解析を実施することを目指し、将来的な共同研究の実施を目指す。

4. 研究成果

(1) 症例対照研究による痛風の新規関連遺伝子の探索と同定（関連遺伝子の全体像把握）症例対照研究による痛風の新規関連遺伝子の探索と同定（関連遺伝子の全体像把握）

「臨床診断された痛風の GWAS (ゲノムワイド関連解析)」の 2 次解析として、約 2000SNP を対象としたカスタム SNP アレイによる再現解析等を実施し、新規病型分類を含むサブタイプ解析などを実施した。これによりこれまでに 5 つの痛風の新規遺伝子座を含めて合計 10 個の遺伝子座を同定できた (Nakayama et al, *Ann Rheum Dis*, 2017)。これは痛風の GWAS による研究成果としても世界最大規模の成果となったのみならず、3 つの新規標的分子の可能性を示唆するものであった (図 2)。

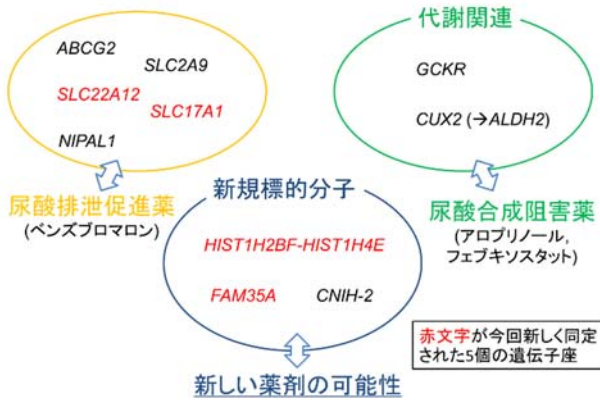


図2. 痛風の新規標的分子の可能性を報告



図3. 飲酒関連2遺伝子と痛風の関連解析

また、上記の解析等で見いだされた痛風遺伝子座の領域について次世代シーケンサーによる探索 (target sequencing) を実施し、*ABCG2* の rare variant が common variant と同様に痛風の発症に強く関連することが明らかとなった (Higashino et al, *RMD Open*, 2017)。この結果より、研究代表者らは“Common disease, multiple common and rare variant” model を提唱し、このコンセプトを実証しようとする研究の動きがある。このほか、アルコール分解に関わる遺伝子である *ADH1B* と *ALDH2* も独立して痛風の発症リスクに関連していることを見出した (図3; Sakiyama et al, *Sci Rep*, 2017)。これは、飲酒習慣がなくても遺伝子変異による痛風のリスクが存在することを意味しており、ゲノム個別化予防の観点からも示唆に富む成果となった。また、漢民族の痛風患者における関連が指摘された遺伝子 *BCAS3* について、日本人の患者集団においても有意な関連を報告し (Sakiyama et al, *BMC Med Genet*, 2018)、アジア人における共通の遺伝的背景が存在することが考えられた。

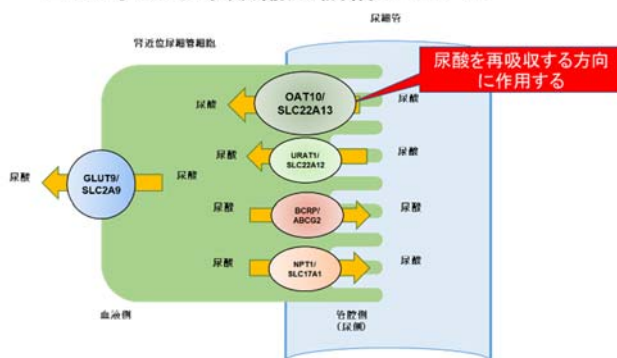
さらに、無症候性高尿酸血症 (AHUA) から痛風へと進展する臨床経過に着目し、この症例間を比較した GWAS を世界で初めて実施し、免疫・炎症にも関連する3つの痛風の遺伝子座を同定した (図4; Kawamura et al, *Ann Rheum Dis*, 2019)。すなわち、AHUA であっても痛風を発症させない分子的な予防機序の一端を見出すことに成功した。



図4. 痛風と無症候性高尿酸血症(AHUA) 症例間における世界初の GWAS の報告

痛風は、尿酸値が正常な状態から AHUA を経て発症する。本研究は AHUA 群と痛風群間の遺伝的差異という新たな視点に立ち、免疫・炎症にも関連する遺伝子が同定され、痛風の分子疫学研究に資する成果となった。

腎臓近位尿細管における生理学的尿酸輸送機構のモデル



URAT1(urate transporter 1)と同様にOAT10が、腎臓近位尿細管細胞の管腔側に局在する2つ目の尿酸再吸収トランスポーターであることを明らかにした。

⇒OAT10が「URAT2」であることが示唆された。

図5. トランスポーター“URAT2”の同定

これらの成果に加えて、研究代表者らは尿酸トランスポーター遺伝子 *OAT10* が痛風と関連することを示し、また輸送機能解析や局在解析から、*OAT10* が腎臓近位尿細管細胞の管腔側に局在する2つ目の尿酸再吸収トランスポーターであることを新たに証明した。これは、*URAT1*, *GLUT9*, *NPT1*, *ABCG2* に続く日本発の尿酸トランスポーターの証明である。そして、*OAT10* のこのような性質から、研究代表者は *OAT10* を“*URAT2*”と呼称することを提唱している (図5; Higashino et al, *Ann Rheum Dis*, 2020)。

(2) コホート集団を対象とした尿酸関連遺伝子の探索と分子機能評価 (個別化予防指標の検討)

尿酸値の GWAS を J-MICC 研究、RIKEN, KING study と共同で実施し、合計 12 万人以上の日本人集団の解析から 8 個の新規遺伝子座を同定した。またトランスエスニックメタ解析を併用して 23 個の新規遺伝子座を含む合計 61 個の尿酸関連遺伝子を同定するという世界最大規模の成果を示した (Nakatochi et al, *Commun Biol*, 2019)。現在、新たに見いだされたこれらの遺伝子座について、追加解析が進行中であり、個別化予防指標の検討が進んでいる状態である。

(3) AsiaGout (N=6,000)の創設と日本がリードする国際共同研究の推進、およびアジア外の国際コンソーシアム (EuroGout など) と連携した国際共同研究の推進

研究代表者らは AsiaGout (N=6,000) の創設と日本がリードする国際共同研究の推進を目指した。現時点で、痛風・尿酸研究は日本が世界をリードしているが、ヨーロッパにおいては、EuroGout の GWAS プロジェクトが開始されており、アジアにおいても同等規模以上の痛風の国際共同研究体制の確立が望まれる。そのため、研究代表者らは、日本のほか、中国や台湾などのアジアの痛風研究者と連携して「AsiaGout」(痛風のアジア国際コンソーシアム) の創設を進め、アジアの研究者とも年 1 回以上の会合を行う体制となった。

その後、他の研究者を交えたディスカッションにより、アジアを含むより大きな国際コンソーシアムである APGC (Asia Pacific Gout Consortium) が設立されることとなり、日本を中心とする“JapanGout”、日本を含めたアジアを中心とする“AsiaGout”、そして太平洋エリアを含めた APGC という枠組みが構築された。日本の研究者が、APGC の中心の 1 つとなり共同研究が進展するように、研究代表者が APGC の Vice President に就任した。そして、国際共同研究の調整を推進するため、2019 年 7 月には東京で APGC 年會を主催した (図 6)。年會では活発な意見交換といくつかの研究体制に対する合意が形成され、この合意に基づき複数の研究が現在も進行中である。

また、このようなコンソーシアムによる共同研究の成果のひとつとして、研究代表者は痛風患者を詳細な臨床分類 (図 1) ごとに GWAS を行い、4 つの新規痛風遺伝子座を同定して報告した (図 7 ; Nakayama et al, *Ann Rheum Dis*, 2020)。本論文では、痛風発症について日本人が遺伝的に影響を受けやすく適応進化した 2 つの中心的遺伝子座も見出しており、世界に先駆けたアジア発の独創的な研究成果となっている。

以上のように、国際コンソーシアムを活用した日本発の痛風の分子疫学研究による予防医学への応用に向けて、本研究は着実な研究体制の構築と成果を出しており、今後も予防医学へ貢献できる多彩な研究成果が期待できる。

Asia Pacific Gout Consortium 2019

Program & Abstracts Book

Date July 5 (Fri.)- 8 (Mon.), 2019

Venue Hotel Grand Hill Ichigaya

Congress Chairman Hirotsuya Matsuo, M.D., Ph.D.
(Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College)

図 6. 国際コンソーシアムの年會を主催

Crystal arthropathies

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

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

Akiyoshi Nakayama,^{1,2} Masahiro Nakatochi,³ Yusuke Kawamura,^{1,4} Ken Yamamoto,⁵ Hirofumi Nakaoka,⁶ Seiko Shimizu,¹ Toshihide Higashino,^{1,7} Teruhide Koyama,⁸ Asahi Hishida,⁹ Kiyonori Kuriki,¹⁰ Miki Watanabe,¹¹ Toru Shimizu,^{12,13} Keiko Ooyama,¹⁴ Hiroshi Ooyama,¹⁴ Mitsuo Nagase,¹⁵ Yuji Hidaka,¹⁶ Daisuke Matsui,⁸ Takashi Tamura,⁹ Takeshi Nishiyama,¹¹ Chisato Shimano,^{17,18} Sakurako Katsuura-Kamano,¹⁹ Naoyuki Takashima,^{20,21} Yuya Shirai,^{22,23} Makoto Kawaguchi,^{1,24} Mikiya Takao,^{1,25} Ryo Sugiyama,¹ Yuzo Takada,²⁶ Takahiro Nakamura,²⁷ Hiroshi Nakashima,²⁸ Masashi Tsunoda,²⁸ Inaho Danjoh,²⁹ Atsushi Hozawa,³⁰ Kazuyoshi Hosomichi,³¹ Yu Toyoda,³² Yu Kubota,³² Tappei Takada,³² Hiroshi Suzuki,³² Blanka Stiburkova,^{33,34} Tanya J. Major,³⁵ Tony R. Merriman,³⁵ Nagato Kuriyama,⁸ Haruo Mikami,³⁶ Toshiro Takezaki,³⁷ Keitaro Matsuo,^{38,39} Sadao Suzuki,¹¹ Tatsuo Hosoya,^{40,41} Yoichiro Kamatani,^{42,43} Michiaki Kubo,⁴⁴ Kimiyoshi Ichida,^{40,45} Kenji Wakai,⁹ Ituro Inoue,⁶ Yukinori Okada,^{22,46} Nariyoshi Shinomiya,¹ Hirotsuya Matsuo,¹ on behalf of Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout)

図 7. JapanGout コンソーシアムの成果は国際的に評価の高い専門誌 (IF = 16.1 点) に掲載された

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, Yamamoto K, Nakaoka H, Shimizu S 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
1. 著者名 Higashino T, Morimoto K, Nakaoka H, Toyoda Y, Kawamura Y, Shimizu S et al.	4. 巻 79
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 Annals of the Rheumatic Diseases	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 Akashi A, Nakayama A, Kamatani Y, Higashino T, Shimizu S, Kawamura Y et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 Common variant of LDL receptor related protein 2 (LRP2) gene is associated with gout susceptibility: meta-analysis in Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 303 307
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 Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, Hishida A, Kawamura Y, Ichihara S et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0339-0.	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 Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T et al.	4. 巻 78
2. 論文標題 A genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricemia into gout.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	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 Sakiyama M, Matsuo H, Nakaoka H, Kawamura Y, Kawaguchi M, Higashino T, Nakayama A, Akashi A, Ueyama J, Kondo T, Wakai K, Sakurai Y, Yamamoto K, Ooyama H, Shinomiya N.	4. 巻 19
2. 論文標題 Common variant of BCAS3 is associated with gout risk in Japanese population: the first replication study after gout GWAS in Han Chinese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Med Genet.	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-018-0583-z	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 Sakiyama M, Matsuo H, Akashi A, Shimizu S, Higashino T, Kawaguchi M, Nakayama A, Naito M, Kawai S, Nakashima H, Sakurai Y, Ichida K, Shimizu T, Ooyama H, Shinomiya N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 2500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-02528-z	査読の有無 無
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, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, Okada Y, Kamatani Y, 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 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 Higashino T, Matsuo H, Okada Y, Nakashima H, Shimizu S, Sakiyama M, Tadokoro S, Nakayama A, Kawaguchi M, Komatsu M, Hishida A, Nakatochi M, Ooyama H, Imaki J, Shinomiya N.	4. 巻 31
2. 論文標題 A common variant of MAF/c-MAF, transcriptional factor gene in the kidney, is associated with gout susceptibility.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 10-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-017-0186-6	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 河村優輔, 東野俊英, 清水聖子 他.
2. 発表標題 URAT2/OAT10遺伝子の機能低下型ミスセンスSNPは血清尿酸値と痛風のリスクを共に低下させる.
3. 学会等名 第53回日本痛風・核酸代謝学会総会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤司藍理, 中山昌喜, 東野俊英 他.
2. 発表標題 多様なリガンドのエンドサイトーシスに関わる分子LRP2の一塩基多型rs2544390は痛風発症と関連する: 日本人男性における痛風とrs2544390のメタ解析.
3. 学会等名 第53回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青柳有香, 中枋昌弘, 金井仁弘 他.
2. 発表標題 日本人における尿酸値のGWASメタ解析: 尿酸値に関わるアレルで制御される遺伝子はtransport関連遺伝子に集約.
3. 学会等名 第12回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo H, Nakatochi M, Kanai M et al.
2. 発表標題 Genome-wide meta-analysis revealed multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese.
3. 学会等名 European Congress of Rheumatology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakayama A, Nakatochi M, Kanai M et al.
2. 発表標題 Multiple novel loci are associated with serum uric acid levels in Japanese population: a genome-wide meta-analysis.
3. 学会等名 18th International Purine and Pyrimidine Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中枋昌弘, 松尾洋孝, 中山昌喜, 他.
2. 発表標題 日本人121,745人を対象としたゲノムワイドメタ解析により血清尿酸値と関連する8つの新規遺伝子座を同定した.
3. 学会等名 第52回日本痛風核酸代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島真由子, 中枋昌弘, 金井仁弘 他.
2. 発表標題 日本人における尿酸のGWASメタ解析による8個の新規遺伝子座の同定.
3. 学会等名 第64回防衛衛生学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾洋孝, 河村優輔, 中岡博史 他.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析による無症候性高尿酸血症患者からの痛風発症に関連する新規遺伝子座の同定.
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河村優輔, 中岡博史, 中山昌喜 他.
2. 発表標題 高尿酸血症を痛風発症へと増悪させる遺伝的要因: ゲノムワイド関連解析から見出された新規遺伝子座.
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河村優輔, 松尾洋孝, 中岡博史 他.
2. 発表標題 無症候性高尿酸血症患者が痛風を発症する遺伝的要因: ゲノムワイド関連解析により同定した新規遺伝子座.
3. 学会等名 第37回日本ヒト細胞学会学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A et al.
2. 発表標題 A genome-wide association study identified novel loci associated with the aggravation from asymptomatic hyperuricemia to gout.
3. 学会等名 Asia-Pacific Gout Consortium 2nd Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A et al.
2. 発表標題 A genome-wide association study identified novel loci associated with the progression from asymptomatic hyperuricemia to gout.
3. 学会等名 European Congress of Rheumatology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河村優輔, 松尾洋孝, 中山昌喜 他.
2. 発表標題 無症候性高尿酸血症群と痛風症例群のゲノムワイド関連解析により痛風発症に関連する新規遺伝子座を同定した.
3. 学会等名 第52回日本痛風尿酸代謝学会
4. 発表年 2019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
研究分担者	山本 健 (Yamamoto Ken) (60274528)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	中村 好宏 (Nakamura Takahiro) (60415255)	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・進学課程・准教授) (82406)	

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1件

国際研究集会	開催年
Asia-Pacific Gout Consortium 3rd Annual Meeting (APGC2019)	2019年～2019年

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		
中国	チンタオ大学	高雄大学	
ニュージーランド	オタゴ大学		
チェコ	プラハ大学		