

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00568

研究課題名(和文)新規尿酸トランスポーターを含む尿酸動態モデルを活用した尿酸降下食品成分の同定

研究課題名(英文) Studies searching for urate-lowering food components using pharmacokinetic model of urate in the whole body

研究代表者

高田 龍平 (Takada, Tappei)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90376468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,600,000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) 新規尿酸輸送体 GLUT12/SLC2A12を発見し、GLUT12が肝臓の尿酸輸送を制御することにより血清尿酸値に影響を与える可能性があること、2) ビタミンC輸送体として知られるSVCT1/SLC23A1・SVCT2/SLC23A2が尿酸輸送体としても働くこと、3) URAT1発現細胞株を用いた解析の結果、長鎖不飽和脂肪酸やルイボス茶に含まれるフィセチンやケルセチンなどの食品成分が比較的強いURAT1阻害作用を有すること、など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

本研究で得られた成果は、高尿酸血症を背景にする痛風などのさまざまな疾患の予防・治療戦略の立案に役立つものと考えられる。具体的には、遺伝子診断による疾患リスクの予測、より効果の高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しうるものであり、臨床研究も含め、今後の研究のさらなる発展が期待される。

研究成果の概要(英文)： In a series of studies on urate transporters, we found that 1) GLUT12/SLC2A12 is a novel urate transporter and may affect serum uric acid levels by regulating hepatic urate transport, 2) SVCT1/SLC23A1 and SVCT2/SLC23A2, both of which are known as vitamin C transporters, also act as urate transporters, and 3) analyses using URAT1-expressing cells revealed that long-chain unsaturated fatty acids and food components such as fisetin and quercetin contained in rooibos tea have relatively strong inhibitory effects on URAT1-mediated urate transport.

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

1. 研究開始当初の背景

痛風や尿路結石のみならず、動脈硬化症やパーキンソン病などの多くの疾患の発症・進行に尿酸が深く関与することが示されている。

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 (*Sci Transl Med*, 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 (*Nat Commun*, 2012)。

このように、以前に報告されていたURAT1/SLC22A12 (*Nature*, 2002)とGLUT9/SLC2A9 (*Am J Hum Genet*, 2008など)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。

ヒトの体内における尿酸合成の多くは肝臓、消化管などで行われており、これらの組織から血液中に分泌された尿酸は腎臓から尿中、または、消化管から糞中へと排泄されると考えられている。しかしながら、上述のABCG2(消化管→糞中)以外の腎外尿酸輸送の各段階を担うトランスポーターは不明であった。

2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究においては、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や、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、同定された尿酸トランスポーター分子を標的とした機能性食品成分を見出すことを目指した。

3. 研究の方法

尿酸トランスポーター(候補分子)について、培養細胞等を用いた*in vitro*輸送実験、遺伝子改変マウスなどのモデル動物を用いた*in vivo*実験、ゲノム解析や生化学検査などから得られる臨床情報を組み合わせた研究を進めた。

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) URAT1発現細胞株を用いた解析の結果、不飽和脂肪酸の中でも、特にエイコサペンタエン酸、 α -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸などの長鎖不飽和脂肪酸が比較的強いURAT1阻害作用を有することが示された。

Saito H*, Toyoda Y*, **Takada T***, Hirata H, Ota-Kontani A, Miyata H, Kobayashi N, Tsuchiya Y, Suzuki H.

(*: Equally First Author, #: Corresponding Author)

Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit the Function of Human URAT1, a Renal Urate Re-Absorber.

Nutrients. 2020 May 29;12(6):1601.

doi: 10.3390/nu12061601.

PMID: 32486008

(2) 新規尿酸輸送体 GLUT12/SLC2A12 を発見するとともに、CRISPR/Cas9 法により作出した尿酸分解酵素ウリカーゼとの共欠損マウスを用いた解析により、GLUT12 が肝臓の尿酸輸送を制御することにより血清尿酸値に影響を与える可能性を見出すことができた。

Toyoda Y*, Takada T[#], Miyata H*, Matsuo H, Kassai H, Nakao K, Nakatochi M, Kawamura Y, Shimizu S, Shinomiya N, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H.

(*: Equally First Author, #: Corresponding Author)

Identification of GLUT12/SLC2A12 as a urate transporter that regulates the blood urate level in hyperuricemia model mice.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Aug 4;117(31):18175-18177.

doi: 10.1073/pnas.2006958117.

PMID: 32690690

(3) さまざまな植物由来食品抽出物を用いた解析の結果、レイボス茶に含まれるフィセチンやケルセチンなどの食品成分が URAT1 阻害作用を有することが示された。

Toyoda Y*, Takada T[#], Saito H*, Hirata H*, Ota-Kontani A, Tsuchiya Y, Suzuki H.

(*: Equally First Author, #: Corresponding Author)

Identification of Inhibitory Activities of Dietary Flavonoids against URAT1, a Renal Urate Re-Absorber: In Vitro Screening and Fractional Approach Focused on Rooibos Leaves.

Nutrients. 2022 Jan 28;14(3):575.

doi: 10.3390/nu14030575.

PMID: 35276934

(4) 臨床遺伝学と生化学を組み合わせたアプローチにより、OAT10/SLC22A13 が近位尿細管で尿酸再吸収輸送体として働くこと、OAT10 を阻害する複数の化合物が存在することを見出すことができた。

Toyoda Y, Kawamura Y, Nakayama A, Morimoto K, Shimizu S, Tanahashi Y, Tamura T, Kondo T, Kato Y, Ichida K, Suzuki H, Shinomiya N, Kobayashi Y, Takada T[#], Matsuo H[#].

(*: Corresponding Author)

OAT10/SLC22A13 Acts as a Renal Urate Re-Absorber: Clinico-Genetic and Functional Analyses With Pharmacological Impacts.

Front Pharmacol. 2022 Apr 6;13:842717.

doi: 10.3389/fphar.2022.842717.

PMID: 35462902

(5) 新たな腎性低尿酸血症 2 型の病因変異として、エキソンスキップによる機能消失を生じる GLUT9/SLC2A9 変異を同定することができた。

Toyoda Y, Cho SK, Tasic V, Pavelcová K, Bohatá J, Suzuki H, David VA, Yoon J, Pallaiova A, Šaligová J, Noursome D, Cachau R, Winkler CA, Takada T, Stibůrková B.

Identification of a dysfunctional exon-skipping splice variant in GLUT9/SLC2A9 causal for renal hypouricemia type 2.

Front Genet. 2023 Jan 17;13:1048330.

doi: 10.3389/fgene.2022.1048330.

PMID: 36733941

(6) ビタミン C 輸送体として知られる Sodium-dependent Vitamin C Transporter 1 (SVCT1)/SLC23A1 が尿酸輸送体としても働くことを、生化学的手法を用いた輸送実験と CRISPR/Cas9 法により作出した遺伝子欠損マウスを用いた動物実験により示すことができた。

Toyoda Y, Miyata H, Uchida N, Morimoto K, Shigesawa R, Kassai H, Nakao K, Tomioka NH, Matsuo H, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H, Takada T[#].

([#]: Corresponding Author)

Vitamin C transporter SVCT1 serves a physiological role as a urate importer: functional analyses and in vivo investigations.

Pflugers Arch. 2023 Apr;475(4):489-504.

doi: 10.1007/s00424-023-02792-1.

PMID: 36749388

(7) 全身に発現するビタミン C 輸送体である Sodium-dependent Vitamin C Transporter 2 (SVCT2)/SLC23A2 が尿酸輸送活性も有することを、生化学的手法を用いた輸送実験により示すことができた。さらに、SVCT2 による輸送のナトリウム依存性を活用し、哺乳類培養細胞において尿酸排出活性を測定するための新規実験系の構築にも成功した。

Toyoda Y, Miyata H, Shigesawa R, Matsuo H, Suzuki H, Takada T[#].

([#]: Corresponding Author)

SVCT2/SLC23A2 is a sodium-dependent urate transporter: functional properties and practical application.

J Biol Chem. 2023 Aug;299(8):104976.

doi: 10.1016/j.jbc.2023.104976.

PMID: 37390985

(8) チェコ共和国との国際共同研究により、尿酸排出トランスポーターABCG2 について、ABCG2 タンパク質の細胞膜発現不全を生じる新たな Jr(a-)血液型関連遺伝子変異を見出した。

Toyoda Y, Matsuo H, Tanaka M, Stibůrková B, Takada T[#].

([#]: Corresponding Author)

Biochemical characterization of Jr(a-) blood type-related ABCG2 variants: Arg147Trp and Ser572Arg disrupt the plasma membrane localization of ABCG2.

Transfusion. 2024 Feb;64(2):412-414.

doi: 10.1111/trf.17625.

PMID: 38379528

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Toyoda Y, Matsuo H, Tanaka M, Stiburkova B, Takada T.	4. 巻 64
2. 論文標題 Biochemical characterization of Jr(a-) blood type-related ABCG2 variants: Arg147Trp and Ser572Arg disrupt the plasma membrane localization of ABCG2.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Transfusion	6. 最初と最後の頁 412-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/trf.17625.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohashi Y, Ooyama H, Makinoshima H, Takada T, Matsuo H, Ichida K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma and Urinary Metabolomic Analysis of Gout and Asymptomatic Hyperuricemia and Profiling of Potential Biomarkers: A Pilot Study.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines12020300.	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 Kiyomiya K, Tomabechi R, Saito N, Watai K, Takada T, Shirasaka Y, Kishimoto H, Higuchi K, Inoue K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Macrolide and Ketolide Antibiotics Inhibit the Cytotoxic Effect of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Breast Cancer Cells: Implication of a Potential Drug-ADC Interaction in Cancer Chemotherapy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Pharm	6. 最初と最後の頁 6130-6139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00490.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama A, Kurajoh M, Toyoda Y, Takada T, Ichida K, Matsuo H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Dysuricemia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 3169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11123169.	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 Kuwabara M, Fukuuchi T, Aoki Y, Mizuta E, Ouchi M, Kurajoh M, Maruhashi T, Tanaka A, Morikawa N, Nishimiya K, Akashi N, Tanaka Y, Otani N, Morita M, Miyata H, Takada T, Tsutani H, Ogino K, Ichida K, Hisatome I, Abe K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13101519.	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, Miyata H, Shigesawa R, Matsuo H, Suzuki H, Takada T.	4. 巻 299
2. 論文標題 SVCT2/SLC23A2 is a sodium-dependent urate transporter: functional properties and practical application.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 104976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104976.	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, Miyata H, Uchida N, Morimoto K, Shigesawa R, Kassai H, Nakao K, Tomioka NH, Matsuo H, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H, Takada T.	4. 巻 475
2. 論文標題 Vitamin C transporter SVCT1 serves a physiological role as a urate importer: functional analyses and in vivo investigations.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pflugers Arch	6. 最初と最後の頁 489-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-023-02792-1.	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, Kawamura Y, Nakayama A, Morimoto K, Shimizu S, Tanahashi Y, Tamura T, Kondo T, Kato Y, Ichida K, Suzuki H, Shinomiya N, Kobayashi Y, Takada T, Matsuo H.	4. 巻 13
2. 論文標題 OAT10/SLC22A13 Acts as a Renal Urate Re-Absorber: Clinico-Genetic and Functional Analyses With Pharmacological Impacts.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 842717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.842717.	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, Cho SK, Tasic V, Pavelcova K, Bohata J, Suzuki H, David VA, Yoon J, Pallaiova A, Saligova J, Nousome D, Cachau R, Winkler CA, Takada T, Stiburkova B.	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of a dysfunctional exon-skipping splice variant in GLUT9/SLC2A9 causal for renal hypouricemia type 2.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Genet.	6. 最初と最後の頁 1048330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2022.1048330.	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 Ohashi Y, Kuriyama S, Nakano T, Sekine M, Toyoda Y, Nakayama A, Takada T, Kawamura Y, Nakamura T, Matsuo H, Yokoo T, Ichida K.	4. 巻 81(2)
2. 論文標題 Urate Transporter ABCG2 Function and Asymptomatic Hyperuricemia: A Retrospective Cohort Study of CKD Progression.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Kidney Dis.	6. 最初と最後の頁 134-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.ajkd.2022.05.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomabeche R, Kishimoto H, Sato T, Saito N, Kiyomiya K, Takada T, Higuchi K, Shirasaka Y, Inoue K.	4. 巻 1(3)
2. 論文標題 SLC46A3 is a lysosomal proton-coupled steroid conjugate and bile acid transporter involved in transport of active catabolites of T-DM1.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus.	6. 最初と最後の頁 pgac063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac063.	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 Tomabeche R, Miyasato M, Sato T, Takada T, Higuchi K, Kishimoto H, Shirasaka Y, Inoue K.	4. 巻 20(1)
2. 論文標題 Identification of 5-Carboxyfluorescein as a Probe Substrate of SLC46A3 and Its Application in a Fluorescence-Based In Vitro Assay Evaluating the Interaction with SLC46A3.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Pharm.	6. 最初と最後の頁 491-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00741.	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, Nakayama A, Shimizu S, Toyoda Y, Nishida Y, Hishida A, Katsuura-Kamano S, Shibuya K, Tamura T, Kawaguchi M, Suzuki S, Iwasawa S, Nakashima H, Ibusuki R, Uemura H, Hara M, Takeuchi K, Takada T, Tsunoda M, Arisawa K, Takezaki T, Tanaka K, Ichida K, Wakai K, Shinomiya N, Matsuo H.	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
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 Toyoda Y, Kawamura Y, Nakayama A, Nakaoka H, Higashino T, Shimizu S, Ooyama H, Morimoto K, Uchida N, Shigesawa R, Takeuchi K, Inoue I, Ichida K, Suzuki H, Shinomiya N, Takada T, Matsuo H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Substantial anti-gout effect conferred by common and rare dysfunctional variants of URAT1/SLC22A12.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	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 Ogura M, Toyoda Y, Sakiyama M, Kawamura Y, Nakayama A, Yamanashi Y, Takada T, Shimizu S, Higashino T, Nakajima M, Naito M, Hishida A, Kawai S, Okada R, Sasaki M, Ayaori M, Suzuki H, Takata K, Ikewaki K, Harada-Shiba M, Shinomiya N, Matsuo H.	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 Hum 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 Toyoda Y, Takada T, Saito H, Hirata H, Ota-Kontani A, Tsuchiya Y, Suzuki H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Identification of Inhibitory Activities of Dietary Flavonoids against URAT1, a Renal Urate Re-Absorber: In Vitro Screening and Fractional Approach Focused on Rooibos Leaves.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030575.	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 A, Kawamura Y, Toyoda Y, Shimizu S, Kawaguchi M, Aoki Y, Takeuchi K, Okada R, Kubo Y, Imakiire T, Iwasawa S, Nakashima H, Tsunoda M, Ito K, Kumagai H, Takada T, Ichida K, Shinomiya N, Matsuo H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Genetic epidemiological analysis of hypouricaemia from 4993 Japanese on non-functional variants of URAT1/SLC22A12 gene.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	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 Chang SJ, Toyoda Y, Kawamura Y, Nakamura T, Nakatochi M, Nakayama A, Liao WT, Shimizu S, Takada T, Takeuchi K, Wakai K, Shi Y, Shinomiya N, Chen CJ, Li C, Okada Y, Ichida K, Matsuo H; for Japan Gout Genomics Consortium (Japan Gout).	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 Hum 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 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 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 Fujikawa H, Sakamoto Y, Masuda N, Oniki K, Kamei S, Nohara H, Nakashima R, Maruta K, Kawakami T, Eto Y, Takahashi N, Takeo T, Nakagata N, Watanabe H, Otake K, Ogata Y, Tomioka NH, Hosoyamada M, Takada T, Ueno-Shuto K, Suico MA, Kai H, Saruwatari J, Shuto T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Higher Blood Uric Acid in Female Humans and Mice as a Protective Factor against Pathophysiological Decline of Lung Function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel).	6. 最初と最後の頁 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9050387.	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 Saito H, Toyoda Y, Takada T, Hirata H, Ota-Kontani A, Miyata H, Kobayashi N, Tsuchiya Y, Suzuki H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit the Function of Human URAT1, a Renal Urate Re-Absorber.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 1601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12061601.	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 A, 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 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 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 559-568
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 Toyoda Y, Takada T, Miyata H, Matsuo H, Kassai H, Nakao K, Nakatochi M, Kawamura Y, Shimizu S, Shinomiya N, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H.	4. 巻 117
2. 論文標題 Identification of GLUT12/SLC2A12 as a urate transporter that regulates the blood urate level in hyperuricemia model mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 18175-18177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2006958117.	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, Toyoda Y, Ohnishi T, Hisatomi R, Higashino T, Nakayama A, Shimizu S, Yanagi M, Kamimaki I, Fujimaru R, Suzuki H, Shinomiya N, Takada T, Matsuo H.	4. 巻 59
2. 論文標題 Identification of a dysfunctional splicing mutation in the SLC22A12/URAT1 gene causing renal hypouricaemia type 1: a report on two families.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6. 最初と最後の頁 3988-3990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa461.	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, Bohata J, Jesina P, Kubota Y, Suzuki H, Takada T, Stiburkova B.	4. 巻 22
2. 論文標題 Identification of Two Dysfunctional Variants in the ABCG2 Urate Transporter Associated with Pediatric-Onset of Familial Hyperuricemia and Early-Onset Gout.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041935.	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20件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tappei Takada
2. 発表標題 ABCG2-mediated transport of urate and its interaction with urate-lowering drugs
3. 学会等名 G-CAN 2023 9th Annual Research Symposium and Workshops (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Hori, Yasuhiro Enomoto, Yu Toyoda, Tappei Takada, Atsuyoshi Nishina, Hideo Satsu
2. 発表標題 Search and Analysis of Flavonoids Upregulating Urate Transporter ABCG2
3. 学会等名 JAACT2023 Nagoya (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平、豊田優、宮田大資
2. 発表標題 細胞膜トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御
3. 学会等名 日本膜学会「第45年会」・「膜シンポジウム2023」合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 病院薬剤師 兼 （臨床）薬理学者としての医療薬科学研究
3. 学会等名 第148回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀友稀、榎本泰大、豊田優、高田龍平、仁科淳良、薩秀夫
2. 発表標題 腸管上皮尿酸トランスポーターABC2の発現を亢進するフラボノイドの特性・解析
3. 学会等名 第17回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平、豊田優、宮田大資
2. 発表標題 トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御
3. 学会等名 第2回生命金属科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 苔米地隆人、井上勝央、宮里美希、佐藤妙華、高田龍平、樋口慧、岸本久直、白坂善之
2. 発表標題 蛍光基質を用いたSLC46A3機能評価系の構築と新規基質探索への応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 尿酸トランスポーターと創薬・薬物治療
3. 学会等名 第31回日本医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平、豊田優、井上智景、窪田優、宮田大資
2. 発表標題 痛風・高尿酸血症の薬物治療と尿酸トランスポーター
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 豊田優、高田龍平、齋藤弘貴、平田拓、紺谷愛美、土屋陽一、鈴木洋史
2. 発表標題 食品由来フラボノイドによる尿酸再吸収輸送体URAT1の機能阻害：ルイボス茶葉中の有効成分探索および同定
3. 学会等名 第35回日本動物細胞工学会2022年度大会（JAACT2022）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀友稀、榎本泰大、高田龍平、豊田優、仁科敦良、薩秀夫
2. 発表標題 ABCG2の発現を亢進するミャンマー生薬抽出物の探索・解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀友稀、榎本泰大、豊田優、鈴木洋史、高田龍平、薩秀夫
2. 発表標題 腸管上皮尿酸トランスポーターABCG2の発現を制御するフラボノイドの特性・機構解析
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 生活習慣病関連物質のトランスポーターによる体内動態制御
3. 学会等名 薬物動態談話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田龍平、宮田大資、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 新規尿酸トランスポーターGLUT12/SLC2A12の生理機能解析
3. 学会等名 生理研研究会『上皮膜輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出』
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田龍平、宮田大資、豊田優、松尾洋孝、市田公美、鈴木洋史
2. 発表標題 トランスポーターによる尿酸動態制御と薬物療法
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tapei Takada, Hiroshi Miyata, Yu Toyoda, Hiroshi Suzuki
2. 発表標題 A novel urate transporter, GLUT12/SLC2A12 - Discovery of an unsung transporter by species-dependent study design
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 尿酸トランスポーターと高尿酸血症・痛風の薬物治療
3. 学会等名 日本薬学会関東支部第46回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tapei Takada, Yu Toyoda, Hiroshi Miyata, Hideo Satsu, Hirotaka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Hiroshi Suzuki
2. 発表標題 Functional Cooperation of Physiological Urate Transporters and Their Modification by Food Components
3. 学会等名 JAACT2020 Fuchu（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田龍平、宮田大資、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 ゲノム解析により見出された尿酸トランスポーターと尿酸降下薬に関する研究
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田龍平、松尾洋孝、市田公美
2. 発表標題 トランスポーターによる尿酸動態制御
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

〔図書〕 計7件

1. 著者名 宮田大資、豊田優、高田龍平	4. 発行年 2024年
2. 出版社 日本膜学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 膜（細胞膜トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御）	

1. 著者名 宮田大資、高田龍平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 リウマチ科（痛風・高尿酸血症update 尿酸降下薬：作用機序による分類と選択）	

1. 著者名 高田龍平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 LocoCure (処方エキスパートへの道 痛風・高尿酸血症治療薬の使い方)	

1. 著者名 宮田大資、井上智景、高田龍平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本痛風・尿酸核学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 痛風と尿酸・核酸 (近年明らかになってきた血清尿酸値を規定する尿酸トランスポーター)	

1. 著者名 豊田優、宮田大資、高田龍平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 生化学 (GLUT12の生理的重要性 尿酸の体内動態制御および脳へのビタミンC供給の観点から)	

1. 著者名 宮田大資、高田龍平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本薬学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 ファルマシア (尿酸トランスポーター: ABCG2/BCRPに関する最近の知見と近年の尿酸トランスポーター研究の進展について)	

1. 著者名 豊田優、高田龍平、松尾洋孝、市田公美、Blanka Stiburkova、鈴木洋史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本電気泳動学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 電気泳動（痛風病因としての尿酸トランスポーターABCG2の病態生理学的重要性とレアバリエント解析）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

自己紹介（研究室ホームページ内） https://plaza.umin.ac.jp/~todayak/t_takada.php

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・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)	

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			
チェコ	Institute of Rheumatology, Prague	Charles University, Prague	Charles University Hospital	
米国	Frederick Natl. Lab. for Cancer Res.	National Cancer Institute, Frederick	Natl. Inst. of Allerg. and Infect. Dis.	
韓国	Ajou University School of Medicine			
マケドニア旧ユーゴスラビア共和国	University Ss. Cyril and Methodius			
スロバキア	Nephro Dialysis Center, Michalovce	Children ' s Faculty Hospital, Kosice		
ニュージーランド	University of Otago			