

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 27 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461244

研究課題名(和文)血清尿酸値に影響を及ぼす遺伝子の解析に関する研究

研究課題名(英文)Analysis of genes influencing serum urate levels

研究代表者

市田 公美 (Ichida, Kimiyoshi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80183169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：URAT1/SLC22A12とGLUT9/SLC2Aは近位尿細管における尿酸再吸収に働くトランスポーターで、この欠損は腎性低尿酸血症を引き起こす。URAT1/SLC22A12とGLUT9/SLC2A9の変異で、尿酸輸送能に影響を与えないと報告されていた変異を検討し、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた輸送実験の条件を変更することにより、変異による尿酸取り込みの減少を示し、腎性低尿酸血症を惹起する可能性を明らかにした。ABCG2は尿酸の分泌に働くトランスポーターであり、この機能低下や欠損を認める一塩基多型により高尿酸血症を来たしやすくなる。血清尿酸値における、ABCG2の機能の重要性を示した。

研究成果の概要(英文)：URAT1/SLC22A12 and GLUT9/SLC2A are urate reabsorptive transporter at proximal tubules, the defects of that result in renal hypouricemia. We reevaluated some mutations of these genes which had been recognized not influencing urate transport via these transporters and demonstrated that urate uptakes were decreased via the mutants in xenopus oocytes experiments by changing the experimental condition. These results indicated that these mutations influence serum urate levels. ABCG2 is a urate excretive transporter. Some dysfunctional single nucleotide polymorphisms of the gene increase hyperuricemia risk. We provided some evidence that ABCG2 function is important for serum urate level regulation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：尿酸輸送体 高尿酸血症 ABCG2 GLUT9/SLC2A9

1. 研究開始当初の背景

高尿酸血症は痛風や尿路結石の原因となるだけでなく、腎疾患における腎障害の促進因子であることが明らかになっている。さらに、心血管疾患に関する危険因子となることも指摘されている。血清尿酸値は飲酒や肥満等の環境因子の影響を受けるが、家系内発症も多く、遺伝因子の影響を強く受けることが知られている。したがって、血清尿酸値に影響を与える遺伝子を明らかにし、高尿酸血症発症のリスクの高い集団が明確にできれば、効率の良い高尿酸血症治療や生活指導が可能となる。血清尿酸値は、尿酸の産生量と排泄量のバランスにより決定され、尿酸の排泄の70-80%が腎臓を介し、残りは腸管などを介して行われる。したがって、腎臓における尿酸排泄能が主に血清尿酸値を規定している。腎臓において、尿酸は再吸収と分泌の両方向性のトランスポーターによる輸送が行われ、糸球体を通じた尿酸の約90%は再吸収される。つまり、尿酸再吸収の亢進または分泌の低下が存在すると、高尿酸血症をきたす。高尿酸血症のほとんどが尿酸排泄能の低下による排泄低下型高尿酸血症であり、腎臓における尿酸トランスポーターの機能異常が原因と考えられる。この腎臓における尿酸輸送の機序や高尿酸血症の原因を明らかにするためには、尿酸トランスポーターの同定が必要であった。

我々は、2002年に近位尿細管の管腔側膜に発現し、尿酸の再吸収に働くトランスポーターであるurate transporter 1 (URAT1)のクローニングに成功した (Nature, 417, 447, 2002)。同時にその遺伝子

URAT1/SLC22A12が、尿中への尿酸排泄が亢進する腎性低尿酸血症の責任遺伝子であり、血清尿酸値を規定する主なトランスポーターであることを示した。その後、さらに腎性低尿酸血症症例の解析を行い、病態及びURAT1/SLC22A12の遺伝子変異の特徴を明らかにし、疾患概念を確立した (J Am Soc Nephrol 15, 164, 2004, J Am Soc Nephrol 15, 261, 2004, Clin Genet 74, 243, 2008)。URAT1の同定はその後の尿酸輸送研究の契機となり、尿酸輸送能を持つトランスポーターとして、我々は基底側膜に発現するOAT1/SLC22A6 (Kidney Int 63, 143, 2003)と管腔側膜に発現するOAT4/SLC22A11 (痛風と核酸代謝 25, 113, 2001)を報告し、他のグループによりMRP4/ABCC4、NPT1/SLC17A1とOAT3/SLC22A8が報告された。2007年以降、全ゲノム関連解析などにより血清尿酸値への関連が推定される遺伝子が検討され、GLUT9/SLC2A9、ABCG2、NPT4/SLC17A3、PDZK1、MCT9/SLC16A9、GKR1などが報告され、その多くがトランスポーターであった。我々は、そのデータを元に、グルコーストランスポーターのファミリーとして同定されていたGLUT9/SLC2A9が、尿酸再吸収性トラン

スポーターとして働き、腎性低尿酸血症のもう一つの責任遺伝子であることを明らかにした (J Biol Chem 283, 26834, 2008) (Am J Hum Genet 83, 744, 2008)。最近では、ABCトランスポーターであり、抗癌剤の耐性に関与するABCG2が尿酸輸送能を持ち、高頻度に認められる機能低下性のABCG2のSNPsが高尿酸血症発症に強く関与していることを明らかにした (Science Transl Med 1, 5ra11, 2009)。これは高尿酸血症に関連するトランスポーターの初めての同定であると同時に、これらのSNPsは痛風患者の約8割に認められることから、生活習慣の影響で高尿酸血症を発症したと判断される患者の多くにも、ABCG2機能低下が多く含まれ、高尿酸血症発症に遺伝因子が想像以上に強く関与していることを明らかにしたものである。さらに、若年発症の痛風にABCG2が強く関与することも示した (Sci Rep 3, 2014, 2013)。また、ABCG2の機能低下による高尿酸血症発症の機序の解析を行い、腎臓からの尿酸排泄低下以外に、腸管に発現したABCG2の機能低下により腎外の尿酸排泄が低下し高尿酸血症をきたすという新しい機序を、高尿酸血症症例及びAbcg2ノックアウトマウスを用いて明らかにした (Nature Commun 3, 764, 2012)。

2. 研究の目的

高尿酸血症は、痛風だけでなく腎疾患や心血管疾患の発症に関する危険因子または促進因子であることが明らかになっている。血清尿酸値は遺伝因子と環境因子の両方の影響を受けるが、遺伝因子の影響が強いことが明らかになっている。また、全ゲノム関連解析等により同定されつつある血清尿酸値に関連する主要な遺伝子は、多くが尿酸トランスポーター遺伝子である。本研究は、痛風・高尿酸血症発症における各尿酸トランスポーター異常の関与の程度などの詳細を解明することにより、各個人の痛風・高尿酸血症の発症リスクを明らかにすることを可能にし、効率の良い生活指導や治療が行えるようにする。

3. 研究の方法

SLCファミリートランスポーターの尿酸輸送評価系の構築

アフリカツメガエル卵母細胞にURAT1/SLC22A12の正常または変異を含むcRNAを注入し、2日間培養することによりURAT1発現細胞を得た。それらの卵母細胞に¹⁴C標識尿酸を添加し、取り込まれた尿酸量をシンチレーションカウンターにより定量した。

ABCG2の尿酸輸送評価系の構築
ヒト胎児腎由来HEK293細胞にABCG2をコードする遺伝子ベクターをトランスフェクションし、細胞膜画分を抽出した。さらに吸引吐出により膜反転した反転膜小胞に尿酸を添加し、取り込まれた尿酸量を高速液体クロマトグラフィーにより定量評価した。

痛風・高尿酸血症患者と健常者を用い、尿酸トランスポーターの Single Nucleotide Polymorphism (SNP) を同定し、それらと尿酸動態の関係を検討した。

4. 研究成果

種々の実験条件を検討した結果、URAT1 の G366R 変異体発現卵母細胞は、野生型と比較し有意な尿酸取り込み量の減少を認めた。これまでの報告においては、G366R の尿酸輸送能は低下を認めず、腎性低尿酸血症を引き起こさないとの結論であったが、我々の結果は G366R 変異による腎性低尿酸血症を惹起する可能性を示すものであった。また、4753 名の健常者の解析において、URAT1 の機能喪失アレルが存在する数が増えると、血清尿酸値が、男性 6.22 ± 0.02 mg/dl、 4.03 ± 0.07 mg/dl、 0.80 ± 0.10 mg/dl、女性 4.49 ± 0.02 mg/dl、 3.48 ± 0.15 mg/dl、 0.60 ± 0.06 mg/dl と低下し、URAT1 が血清尿酸値を制御していること、さらに URAT1 が存在すると血清尿酸値に性差が形成されることを明らかにした。

全ゲノム関連解析などにおいて、GLUT9/SLC2A9 と ABCG2 の 2 つの遺伝子が、同様に血清尿酸値に強く影響を与えることが報告されている。ABCG2 は機能が半減する Q141K と機能を喪失する Q126X の 2 つの SNPs が痛風・高尿酸血症の発症に強く関与していることを我々は示してきた。一方、GLUT9/SLC2A9 は血清尿酸値に強い影響力を持つにも係わらず、どの様に高尿酸血症の発症に関与しているのかは不明のままである。腎臓の尿細管において、GLUT9/SLC2A9 は再吸収方向に働くトランスポーターであることから、機能低下を示す SNP により血清尿酸値が低下することが推定される。しかし、今まで GLUT9/SLC2A9 の変異体の機能変化を証明した報告はない。今回、多くの研究者が用いている通常のアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた輸送実験システムでは、変異体の輸送能変化を検出できていない可能性があると考え、実験時の条件の検討を行った。集団によっては血清尿酸値との関連が報告されている V282I (V253I, rs16890979) と R294H (R265H, rs3733591) を対象とした。卵母細胞への通常の cRNA 注入量である 25-50 ng では、両変異体とも野生型と同様に尿酸取り込みは 1 pmol/injection 程度であったが、5 ng の注入量にした場合、両変異体の尿酸取り込みは野生型に比し低下を認めた。これらのことから、生体内において、この機序によりこの 2 つの変異体が血清尿酸値に影響を与えている可能性が考えられた。しかし、実験毎のばらつきがあることから、更なる追加実験が必要であり、また、この機序の証明には、生体内での GLUT9/SLC2A9 の発現量と尿酸の量比の検討が必要である。

また、高尿酸血症患者における SNPs の検討では、高尿酸血症の病型別に見た場合、

GCKR、SLC2A9、ABCG2 と CUX2 が共通して関与しているが、関与の程度が異なることが分かってきた。

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 28 件)

1. M. Sakiyama, H. Matsuo, A. Akashi, S. Shimizu, et al, "Independent effects of ADH1B and ALDH2 common dysfunctional variants on gout risk", *Sci Rep*, 7,2500 (2017). 査読有、15 人中 12 番目、10.1038/s41598-017-02528-z
2. R. Hayashi, M. Yamaoka, H. Nishizawa, S. Fukuda, et al, "Multiple Gouty Tophi with Bone Erosion and Destruction: A Report of an Early-onset Case in an Obese Patient", *Intern Med*, 56,1071-1077 (2017). 査読有、16 人中 12 番目、10.2169/internalmedicine.56.7923
3. H. Ogata, H. Matsuo, M. Sakiyama, T. Higashino, et al, "Meta-analysis confirms an association between gout and a common variant of LRRC16A locus", *Mod Rheumatol*, 27,553-555 (2017). 査読有、10 人中 9 番目、10.1080/14397595.2016.1218413
4. A. Nakayama, H. Nakaoka, K. Yamamoto, M. Sakiyama, et al, "GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes", *Ann Rheum Dis*, 76,869-877 (2017). 査読有、46 人中 43 番目、10.1136/annrheumdis-2016-209632
5. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, et al, "The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression", *Sci Rep*, 6,20148 (2016). 査読有、17 人中 14 番目、10.1038/srep20148
6. Y. Okabayashi, I. Yamamoto, Y. Komatsuzaki, T. Niikura, et al, "Rare case of nephrocalcinosis in the distal tubules caused by hereditary renal hypouricaemia 3 months after kidney transplantation", *Nephrology (Carlton)*, 21 Suppl 1,67-71 (2016). 査読有、19 人中 17 番目、10.1111/nep.12774
7. H. Miyata, T. Takada, Y. Toyoda, H. Matsuo, et al, "Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations", *Front Pharmacol*, 7,518 (2016). 査読有、6 人中 5 番目、10.3389/fphar.2016.00518
8. H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka, A. Nakayama, et al, "Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its

- association with clinical subtypes”, *Ann Rheum Dis*, 75,652-9 (2016). 査読有、40人中 37 番目、10.1136/annrheumdis-2014-206191
9. H. Matsuo, T. Tsunoda, K. Ooyama, M. Sakiyama, et al, “Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2”, *Sci Rep*, 6,31003 (2016). 査読有、18人中 15 番目、10.1038/srep31003
10. A. Mancikova, V. Krylov, O. Hurba, I. Sebesta, et al, “Functional analysis of novel allelic variants in URAT1 and GLUT9 causing renal hypouricemia type 1 and 2”, *Clin Exp Nephrol*, 20,578-84 (2016). 査読有、7人中 6 番目、10.1007/s10157-015-1186-z
11. A. Iguchi, T. Sato, M. Yamazaki, K. Tasaki, et al, “A case of xanthinuria type I with a novel mutation in xanthine dehydrogenase”, *CEN Case Rep*, 5,158-162 (2016). 査読有、9人中 8 番目、10.1007/s13730-016-0216-3
12. K. Fujita, K. Ichida, “A novel compound heterozygous mutation in the SLC22A12 (URAT1) gene in a Japanese patient associated with renal hypouricemia”, *Clin Chim Acta*, 463,119-121 (2016). 査読有、10.1016/j.cca.2016.10.025
13. S.B. Utami, E. Mahati, P. Li, N. Maharani, et al, “Apoptosis induced by an uromodulin mutant C112Y and its suppression by topiroxostat”, *Clin Exp Nephrol*, 19,576-84 (2015). 査読有、19人中 16 番目、10.1007/s10157-014-1032-8
14. K. Tanaka, I. Kanazawa, H. Yamasaki, H. Hasegawa, et al, “Xanthinuria type I with a novel mutation of xanthine dehydrogenase”, *Am J Med Sci*, 350,155-6 (2015). 査読有、6人中 5 番目、10.1097/MAJ.0000000000000498
15. S. Sugihara, I. Hisatome, M. Kuwabara, K. Niwa, et al, “Depletion of Uric Acid Due to SLC22A12 (URAT1) Loss-of-Function Mutation Causes Endothelial Dysfunction in Hypouricemia”, *Circ J*, 79,1125-32 (2015). 査読有、12人中 11 番目、10.1253/circj.CJ-14-1267
16. B. Stiburkova, J. Stekrova, M. Nakamura, K. Ichida, “Hereditary Renal Hypouricemia Type 1 and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”, *Am J Med Sci*, 350,268-71 (2015). 査読有、10.1097/MAJ.0000000000000550
17. T. Matsukawa, H. Hasegawa, H. Goto, Y. Shinohara, et al, “Evaluation of the metabolic chiral inversion of d-selenomethionine in rats by stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry”, *J Pharm Biomed Anal*, 116,59-64 (2015). 査読有、8人中 7 番目、10.1016/j.jpba.2015.04.014
18. H. Hasegawa, Y. Shinohara, S. Nozaki, M. Nakamura, et al, “Hydrophilic-interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of erythrocyte 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency”, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 976-977,55-60 (2015). 査読有、15人中 15 番目、10.1016/j.jchromb.2014.11.010
19. T. Chiba, H. Matsuo, M. Sakiyama, A. Nakayama, et al, “Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study”, *Hum Cell*, 28,1-4 (2015). 査読有、12人中 11 番目、10.1007/s13577-014-0103-1
20. T. Chiba, H. Matsuo, Y. Kawamura, S. Nagamori, et al, “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*, 67,281-7 (2015). 査読有、20人中 17 番目、10.1002/art.38884
21. I. Uehara, T. Kimura, S. Tanigaki, T. Fukutomi, et al, “Paracellular route is the major urate transport pathway across the blood-placental barrier”, *Physiol Rep*, 2, (2014). 査読有、9人中 7 番目、10.14814/phy2.12013
22. Y. Takada, H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, et al, “Common variant of PDZK1, adaptor protein gene of urate transporters, is not associated with gout”, *J Rheumatol*, 41,2330-1 (2014). 査読有、10人中 9 番目、10.3899/jrheum.140573
23. M. Sakiyama, H. Matsuo, S. Shimizu, H. Nakashima, et al, “A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout”, *Drug Metab Pharmacokinet*, 29,208-10 (2014). 査読有、13人中 11 番目、10.2133/dmpk.DMPK-13-NT-070
24. M. Sakiyama, H. Matsuo, T. Chiba, A. Nakayama, et al, “Common variants of cGKII/PRKG2 are not associated with gout susceptibility”, *J Rheumatol*, 41,1395-7 (2014). 査読有、13人中 11 番目、10.3899/jrheum.131548
25. A. Nakayama, H. Matsuo, T. Shimizu, Y. Takada, et al, “Common variants of a urate-associated gene LRP2 are not associated with gout susceptibility”, *Rheumatol Int*, 34,473-6 (2014). 査読有、12人中 11 番目、10.1007/s00296-013-2924-8
26. A. Nakayama, H. Matsuo, H. Nakaoka, T. Nakamura, et al, “Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on

hyperuricemia progression than typical environmental risk factors”, Sci Rep, 4,5227 (2014). 査読有、24人中23番目、10.1038/srep05227

27. M. Nakamura, N. Sasai, I. Hisatome, K. Ichida, “Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes”, Clin Pharmacol, 6,79-86 (2014). 査読有、10.2147/CPAA.S61462

28. 栗山哲, 中野知子, 丸山之雄, 菅野直希, 他, “血清尿酸値と筋力・筋肉量の関連性: 大規模観察研究からの新たな知見”, 日腎会誌, 56,1260-9 (2014). 査読有、15人中12番目

〔学会発表〕(計79件)

1. 金森弘志, 市田公美, 遺伝性腎性低尿酸血症に伴う運動後急性腎障害(ALPE)の一例。第50回日本痛風・核酸代謝学会総会、2017年2月16日、東京都・新宿

2. 谷野諒亮, 藤田恭子, 市田公美, 腎虚血再灌流モデルラットにおけるXOR阻害剤による腎機能障害抑制効果の検討。第50回日本痛風・核酸代謝学会総会、2017年2月16日、東京都・新宿

3. 渡邊恵理, 谷野諒亮, 藤田恭子, 市田公美, XOR阻害剤による腎虚血再灌流モデルラットの腎機能傷害抑制における濃度依存性。第50回日本痛風・核酸代謝学会総会、2017年2月16日、東京都・新宿

4. 中山昌喜, 松尾洋孝, 崎山真幸他、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年2月16日、東京都・新宿

5. 中山昌喜, 松尾洋孝, 太田原 顕他、腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について(第3報)。第50回日本痛風・核酸代謝学会総会、2017年2月16日、東京都・新宿

6. 松尾洋孝, 大山恵子, 崎山真幸他、尿酸トランスポーター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年2月16日、東京都・新宿

7. 崎山真幸, 松尾洋孝, 清水聖子他、URAT1/SLC22A12 遺伝子の機能消失型変異が血清尿酸値及び痛風・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年2月16日、東京都・新宿

8. 高田龍平, 鈴木洋史, 松尾洋孝, 市田公美, 膜輸送体 ABCG2/BCRP による尿酸輸送と

高尿酸血症・痛風。第89回日本生化学会大会、2016年9月25日、宮城県・仙台

9. 市田公美, 尿酸トランスポーターと腎障害。第49回日本痛風・核酸代謝学会総会、2016年2月18日、大阪府・豊中

10. 松尾洋孝, 中山昌喜, 崎山真幸他、痛風のゲノムワイド関連解析による新規関連遺伝子座の同定: 病型との関連とコンパニオン診断への展望。第49回日本痛風・核酸代謝学会総会、2016年2月18日、大阪府・豊中

11. 中村真希子, 豊田優, 高田龍平他、尿酸トランスポーターABCG2による高尿酸血症治療薬輸送の検討。第49回日本痛風・核酸代謝学会総会、2016年2月18日、大阪府・豊中

12. 桑原政成, 丹羽公一郎, 市田公美, 久留一郎, トライアスロンを完遂可能な運動耐容能を持った低尿酸血症の一例。第49回日本痛風・核酸代謝学会総会、2016年2月18日、大阪府・豊中

13. 中山昌喜, 松尾洋孝, 太田原 顕他、腎性低尿酸血症診療ガイドラインの策定について(第2報)。第49回日本痛風・核酸代謝学会総会、2016年2月18日、大阪府・豊中

14. 市田公美, 尿酸代謝の研究の最前線-尿酸トランスポーター異常症としての痛風・高尿酸血症。日本尿路結石症学会第25回学術集会、2015年8月28日、北海道・旭川

15. K. Ichida, Mechanism of hyperuricemia and gout as caused by ABCG2 dysfunction. 16th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, 2015, June/6, New York, USA

16. 市田公美, 痛風・尿酸代謝研究 最近の進歩: From Bench to Bedside 腎外排泄低下型高尿酸血症。第88回日本薬理学会年会、2015年3月18日、愛知県・名古屋

17. 松尾洋孝, 中山昌喜, 崎山真幸他、ABCG2機能低下は尿酸の腎排泄及び腎外排泄の低下により高尿酸血症を引き起こす。第48回日本痛風・核酸代謝学会総会、2015年2月19日、東京都・新宿

18. 中山昌喜, 松尾洋孝, 高田雄三他、高尿酸血症の発症における生活習慣とABCG2遺伝子の影響力の比較。第48回日本痛風・核酸代謝学会総会、2015年2月19日、東京都・新宿

19. 千葉俊周, 松尾洋孝, 河村優輔他、腎尿酸排泄輸送体遺伝子 NPT1/SLC17A1 の機能獲

得型変異は痛風発症に保護的に働く。第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会、2015 年 2 月 19 日、東京都・新宿

20. 西川元、市田公美、大野岩男他、腹部超音波検査で診断された痛風腎症例の特徴と ABCG2 遺伝子変異。第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会、2015 年 2 月 19 日、東京都・新宿

21. 中村真希子、Blanka Stiburkova、木村徹他、尿酸トランスポーター URAT1 遺伝子重複変異モデルにおける尿酸輸送活性及び URAT1 発現局在の検討。第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会、2015 年 2 月 19 日、東京都・新宿

22. K. Ichida, Gout and hyperuricemia in terms of urate transporter disease. Hyperuricemia and Cardio-Kidney Disease Forum 2015 in Okinawa, 2015 年 2 月 7 日, Okinawa, Naha

23. 市田公美、ワークショップ 2 尿酸代謝の new frontier 尿酸異常症の病態。第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、2014 年 10 月 25 日、東京都・新宿

24. 松尾洋孝、中山昌喜、崎山真幸他、尿酸排泄輸送体 ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は腎排泄低下型と腎負荷型高尿酸血症の両方の原因となる。日本遺伝子診療学会第 21 回大会、2014 年 11 月 20 日、東京都・江戸川

25. 中山昌喜、松尾洋孝、中岡博史他、高尿酸血症の発症において ABCG2 遺伝子変異による影響は生活習慣より強い。日本遺伝子診療学会第 21 回大会、2014 年 11 月 20 日、東京都・江戸川

26. H. Matsuo, A. Nakayama, M. Sakiyama, et al. ABCG2 dysfunction causes renal underexcretion hyperuricemia as well as renal overload hyperuricemia. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2014/Oct/18, San Diego, USA

27. 市田公美、高尿酸血症の病態：新しい知見。第 57 回日本腎臓学会学術総会、2014 年 7 月 5 日、神奈川県・横浜

28. B. Stiburkova, J. Stekrova, M. Nakamura, K. Ichida, Hereditary renal hypouricemia causing by defect in URAT1: a new insight into molecular pathology. European Human Genetics Conference 2014, 2014/May/31, Milan, Italy

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市田 公美 (ICHIDA, Kimiyoshi)
東京薬科大学・薬学部・教授
研究者番号： 80183169

(2) 連携研究者

細谷 龍男 (HOSOYA, Tatsuo)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号： 10125031

細山田 真 (HOSOYAMADA, Makoto)
帝京大学・薬学部・教授
研究者番号： 00291659

松尾 洋孝 (MATSUO, Hirotaka)
防衛医科大学校・医学部・講師
研究者番号： 00528292

中村 真希子 (NAKAMURA, Makiko)
東京薬科大学・薬学部・助教
研究者番号： 80447557