

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	東京大学 医学部附属病院 薬剤部
<b>氏 名</b>	高田 龍平
<b>研究テーマ</b>	尿酸輸送体による尿酸の全身動態制御機構の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

近年の研究の進展により、痛風や尿路結石のみならず、動脈硬化症をはじめとする多くの疾患の発症・進行に尿酸が深く関与することが明らかになった。しかしながら、尿酸の全身動態制御機構については、申請者らが見い出した尿酸分泌トランスポーター-ABCG2 (*Science Transl Med*, 2009; *Nature Commun*, 2012 など) や尿細管での尿酸の再吸収を担う URAT、GLUT9 などが示されたのみであり、他のプロセスを担うトランスポーターの多くは未だ不明である。

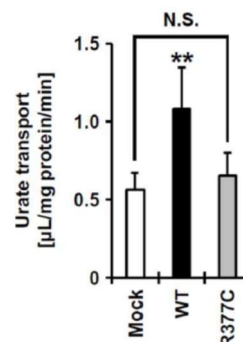
そこで、本研究においては、ABCG2 による尿酸輸送や疾患との関連性についてさらなる解析を進めるとともに、種々の検討から見い出されたトランスポーター分子についてさまざまな検討を行い、生理的な尿酸輸送を担うトランスポーターを同定することを目指して研究を進めた。代表的な成果について、以下に報告する。

**近位尿細管上皮細胞刷子縁膜に発現する尿酸トランスポーター-OAT10/SLC22A13 は生理的な尿酸輸送を担い、機能低下を伴う遺伝子多型 R377C は血清尿酸値や痛風リスクに影響を与える**

尿酸を輸送することは報告されていたものの、生理的な重要性が明らかでなかった尿酸トランスポーター OAT10 について、ゲノム解析と *in vitro* 輸送解析を組み合わせた詳細な解析を行った。

痛風群約 1,400 人および対照群約 2,600 人の日本人男性について、OAT10 遺伝子の全エクソン配列のシークエンス解析を行った結果、377 番目のアルギニンがシステインに代わる遺伝子多型 (R377C) が見い出された。この遺伝子多型の痛風に関するオッズ比は 0.67 であり、痛風発症に対して予防的に働いていることが明らかとなった。また、約 3,200 人の検体を用いて QTL 解析を行った結果、この多型は血清尿酸値の有意な低下をもたらすことが明らかとなった。

さらに、OAT10 の尿酸輸送活性に関して、OAT10 遺伝子を一過性発現させた培養細胞を用いて検討を行った結果、R377C 変異体は OAT10 の細胞内局在や発現量には影響を与えないものの、尿酸輸送能の顕著な低下をもたらすことが見い出された (右図)。



近位尿細管上皮細胞の刷子縁膜に発現していることと合わせて考えると、OAT10 は尿細管内から上皮細胞内への尿酸の再吸収に働いている可能性が考えられた (論文発表業績 1; *Annals of the Rheumatic Diseases*, in press)。同様の生理機能を持つと考えられている URAT1 との役割分担などは現時点では不明であり、今後の重要な研究課題である。

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

所	属	東京大学 医学部附属病院 薬剤部
氏	名	高田 龍平

### 1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	<p>Higashino T, Morimoto K, Nakaoka H, Toyoda Y, Kawamura Y, Shimizu S, Nakamura T, Hosomichi K, Nakayama A, Ooyama K, Ooyama H, Shimizu T, Ueno M, Ito T, Tamura T, Naito M, Nakashima H, Kawaguchi M, Takao M, Kawai Y, Osada N, Ichida K, Yamamoto K, Suzuki H, Shinomiya N, Inoue I, <b><u>Takada T</u></b><sup>#</sup>, Matsuo H<sup>#</sup>.            (#: <b>Corresponding Author</b>)            Dysfunctional missense variant of OAT10/SLC22A13 decreases gout risk and serum uric acid levels.  <b><i>Ann Rheum Dis.</i></b> (in press). (査読有)</p>
2	<p>Toyoda Y, Pavelcová K, Klein M, Suzuki H, <b><u>Takada T</u></b>, Stiburkova B.            Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2.  <b><i>Arthritis Res Ther.</i></b> (in press). (査読有)</p>
3	<p>Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T, Sakiyama M, Shimizu T, Ooyama H, Ooyama K, Nagase M, Hidaka Y, Shirahama Y, Hosomichi K, Nishida Y, Shimoshikiryo I, Hishida A, Katsuura-Kamano S, Shimizu S, Kawaguchi M, Uemura H, Ibusuki R, Hara M, Naito M, Takao M, Nakajima M, Iwasawa S, Nakashima H, Ohnaka K, Nakamura T, Stiburkova B, Merriman TR, Nakatochi M, Ichihara S, Yokota M, <b><u>Takada T</u></b>, Saitoh T, Kamatani Y, Takahashi A, Arisawa K, Takezaki T, Tanaka K, Wakai K, Kubo M, Hosoya T, Ichida K, Inoue I, Shinomiya N, Matsuo H.            A genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricemia into gout.  <b><i>Ann Rheum Dis.</i></b> 2019 Oct;78(10):1430-7. (査読有)</p>
4	<p>Toyoda Y, Mančíková A, Krylov V, Morimoto K, Pavelcová K, Bohatá J, Pavelka K, Pavlíková M, Suzuki H, Matsuo H, <b><u>Takada T</u></b>, Stiburkova B.            Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort.  <b><i>Cells.</i></b> 2019 Apr 18;8(4). pii: E363. (査読有)</p>

5	<p>Toyoda Y, <b>Takada T</b><sup>#</sup>, Suzuki H. (<b>#: Corresponding Author</b>)  Inhibitors of Human ABCG2: From Technical Background to Recent Updates With Clinical Implications.  <b>Front Pharmacol.</b> 2019 Mar 5;10:208. (査読有)</p>
6	<p>Tashiro Y, Sakai R, Hirose-Sugiura T, Kato Y, Matsuo H, <b>Takada T</b>, Suzuki H, Makino T.  Effects of Osthol Isolated from Cnidium monnieri Fruit on Urate Transporter 1.  <b>Molecules.</b> 2018 Nov 1;23(11). pii: E2837. (査読有)</p>
7	<p><b>Takada T</b><sup>#</sup>, Yamamoto T, Matsuo H, Tan JK, Ooyama K, Sakiyama M, Miyata H, Yamanashi Y, Toyoda Y, Higashino T, Nakayama A, Nakashima A, Shinomiya N, Ichida K, Ooyama H, Fujimori S, Suzuki H. (<b>#: Corresponding Author</b>)  Identification of ABCG2 as an Exporter of Uremic Toxin Indoxyl Sulfate in Mice and as a Crucial Factor Influencing CKD Progression.  <b>Sci Rep.</b> 2018 Jul 24;8(1):11147. (査読有)</p>
8	<p>Nakamura M, Fujita K, Toyoda Y, <b>Takada T</b>, Hasegawa H, Ichida K.  Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2.  <b>Drug Metab Pharmacokinet.</b> 2018 Feb;33(1):77-81. (査読有)</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年9月	<b>生理研研究会『上皮膜・間質の機能連関と病態発現機構解明のためのストラテジー』（シンポジウム講演）</b> <b>高田龍平</b> 、宮田大資、豊田優、山梨義英、山本武人、鈴木洋史 尿酸排出トランスポーター-ABCG2に関する生理学的・薬理学的研究
2	2019年3月	<b>日本薬学会第139回年会（シンポジウム講演）</b> <b>高田龍平</b> 、豊田優、松尾洋孝、市田公美、鈴木洋史 微粒子形成の予防～尿酸動態制御と薬物治療について～
3	2018年10月	<b>第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（シンポジウム講演）</b> <b>高田龍平</b> 、宮田大資、豊田優、松尾洋孝、市田公美、鈴木洋史 血清尿酸値変動薬と尿酸排出トランスポーター-ABCG2の相互作用に関する研究
4	2018年9月	<b>第29回痛風研修会</b> <b>高田龍平</b> 尿酸排出輸送体 ABCG2 による尿酸動態制御機構の解明 （受賞記念講演）
5	2018年9月	<b>生理研研究会『体内環境の維持機構における上皮膜輸送の多角的・統合的理解』（シンポジウム講演）</b> <b>高田龍平</b> 、豊田優、山梨義英、山本武人、鈴木洋史 尿酸排出トランスポーター-ABCG2による血清尿酸値制御
6	2018年7月	<b>18<sup>th</sup> World Congress of basic and clinical Pharmacology</b> <b>Tappei Takada（シンポジウム講演）</b> Reverse translational research on membrane transporters
7	2018年2月	<b>第51回日本痛風・核酸代謝学会総会（一般口頭発表）</b> <b>高田龍平</b> 、松尾洋孝、市田公美 血清尿酸値変動薬が尿酸輸送体 ABCG2 に与える影響の検討
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	<b>npj Science of Food（原著論文）</b>
2	準備中	<b>Annals of the Rheumatic Diseases（原著論文）</b>
3	2019年10月	<b>第50回日本消化吸収学会総会（シンポジウム講演）</b>