

参考文献

- 1) 松尾洋孝 : Annual Review 腎臓 2010, 9-20, 中外医学社, 2010.
- 2) Wu XW, Lee CC, et al : Proc Natl Acad Sci USA 86, 9412-9416, 1989.
- 3) Matsuo H, Takada T, et al : Sci Transl Med 1, 5ra11, 2009.
- 4) Matsuo H, Chiba T, et al : Am J Hum Genet 83, 744-751, 2008.
- 5) Enomoto A, Kimura H, et al : Nature 417, 447-452, 2002.
- 6) Ichida K, Hosoyamada M, et al : J Am Soc Nephrol 15, 164-173, 2004.
- 7) Wakida N, Tuyen DG, et al : J Clin Endocrinol Metab 90, 2169-2174, 2005.
- 8) Li S, Sanna S, et al : PLoS Genet 3, e194, 2007.
- 9) Döring A, Gieger C, et al : Nat Genet 40, 430-436, 2008.
- 10) Vitart V, Rudan I, et al : Nat Genet 40, 437-442, 2008.
- 11) 松尾洋孝, 市田公美 : 高尿酸血症と痛風 18, 84-89, 2010.
- 12) Cheng LS, Chuang SY, et al : Am J Hum Genet 75, 498-503, 2004.
- 13) Dehghan A, Köttgen A, et al : Lancet 372, 1953-1961, 2008.
- 14) Kolz M, Johnson T, et al : PLoS Genet 5, e1000504, 2009.
- 15) Kamatani Y, Matsuda K, et al : Nat. Genet 42, 210-215, 2010.
- 16) Huls M, Brown CD, et al : Kidney Int 73, 220-225, 2008.
- 17) Maliepaard M, Scheffer GL, et al : Cancer Res 61, 3458-3464, 2001.
- 18) Woodward OM, Köttgen A, et al : Proc Natl Acad Sci USA 106, 10338-10342, 2009.
- 19) 松尾洋孝, 高田龍平, 他 : 実験医学 28, 1285-1289, 2010.

松尾洋孝

- 1995年 防衛医科大学校医学部医学科卒業  
同大学校病院研修医
- 1999年 同大学校生理学第一講座専修医  
杏林大学医学部薬理学教室研究生
- 2002年 防衛医科大学校生理学第一講座助手
- 2007年 同大学校分子生体制御学講座助教
- 2010年 同講師

## 総説 2

## 痛風の病因遺伝子

松尾 洋孝

## はじめに

痛風は、高尿酸血症に引き続いておこる生活習慣病で、common disease (ありふれた疾患) の1つである。激痛を伴う関節痛を生じるのみならず、高血圧、虚血性心疾患、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数が増加しているが、食生活を含み生活習慣のほか、遺伝的要因も関与していると考えられてきた。

ヒトを含む霊長類の一部では尿酸分解酵素であるウリカーゼが欠損しているため、ウリカーゼの機能が保たれているマウスのような哺乳類と比較すると、ヒトの血清尿酸値は高値を示すことが知られている。また、その欠損のためヒトにおいて尿酸はプリン代謝の最終代謝産物となり、腎臓や腸管から排泄される。したがって、ヒトにおける尿酸の代謝、輸送動態やその異常に起因する疾患については、ノックアウトマウスなどのモデル動物を用いては解析困難である

ことが多く、ヒトを対象とした解析、特に、ヒトの疾患における臨床遺伝学的解析とそれに基づく分子機能解析が不可欠である。

本総説では、上記の解析の実施により明らかになってきた尿酸トランスポーター遺伝子の生理学的および病態生理学的役割<sup>1,2)</sup>や、ゲノムワイド解析による新しい知見を含めて紹介する。さらに、最近明らかになってきたcommon diseaseとしての痛風の主要な病因となる遺伝子<sup>3)</sup>についても紹介する。

## 1. 痛風を伴う稀な先天性代謝異常症の遺伝子

「痛風の病因遺伝子」としてこれまで報告されてきたものは、痛風を伴う稀な先天性疾患から同定されてきた<sup>4)</sup>。痛風をきたしうる先天性疾患としては、表1にあげたように、Lesch-Nyhan症候群やKelley-Seegmiller症候群などがある。ともに、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) という酵素の遺伝

表1 痛風を伴う稀な先天性異常症の遺伝子

| 病因遺伝子   | 疾患名   | 痛風発症機序          |
|---|---|-----------------|
| HPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ) | Lesch-Nyhan症候群<br>Kelley-Seegmiller症候群  | プリン異化亢進とプリン合成亢進 |
| PRPS1, phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1 (ホスホリボシルピロリン酸合成酵素)                  | phosphoribosylpyrophosphate synthetase (PRPS) superactivity (ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症) | プリン合成亢進         |
| UMOD, uromodulin (ウロモジュリン)  | familial juvenile hyperuricemic nephropathy, FJHN (家族性若年性高尿酸血症性腎症)                | 尿酸排泄の低下         |

防衛医科大学校 分子生体制御学講座 Hiroataka Matsuo

key words: 尿酸トランスポーター, ABCG2/BCRP, ゲノムワイド関連解析 (GWAS), 痛風, 高尿酸血症

子が病因遺伝子となっているが、前者がHPRTの完全欠損症で、後者がHPRTの部分欠損症であるとされている。これらの酵素などの病因遺伝子の異常により、尿酸の産生過剰などが起こることで、高尿酸血症及び痛風が引き起こされるとされている。

このような、単一遺伝子の異常に伴う疾患は「単一遺伝子疾患(monogenic disease)」または「メンデル遺伝病(Mendelian disease)」と呼ばれる。そのほとんどが青年期までに発症し、神経症状など他の随伴症状を認めることもあるが、患者数は少なく一般臨床の場で診る機会は多くはない。すなわち、common diseaseの1つである、一般的な痛風の遺伝的原因にはなりにくいと考えられる。

## 2. 血清尿酸値に関連する遺伝子

### 1) 腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子 *URAT1/SLC22A12*

痛風の遺伝的要因としては、痛風を引き起こす先天性代謝異常症の研究が進んでおり、上述のように、プリン代謝に関わる酵素などの遺伝子が明らかになっている。common diseaseとしての痛風の遺伝的要因の探索のためには、それらの酵素を含む代謝系の分子を対象とする研究に加え、尿酸の輸送系に関わるトランスポーター分子を対象とした研究の重要性が最近注目されている。この血清尿酸値を調節するトランスポーター分子には、多型性の高いものもあり、また、血清尿酸値を高める作用のある分子と下げる作用のある分子が存在する。それぞれ低尿酸血症や高尿酸血症の候補病因分子となるが、これまでの研究で、これらの尿酸関連疾患の病因遺伝子であり、かつ生理学的な血清尿酸値の調整で重要な役割を担う尿酸トランスポーター分子の実体が明らかになってきた。

血清尿酸値を調節する遺伝子として同定されたのは、Urate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子が初めてであった。解読されたばかりのゲノム情報概要版を用いて有機アニオントランスポーター遺伝子 *OAT4/SLC22A11* と相同性をも

つ遺伝子として、*URAT1* 遺伝子は2002年に発見された<sup>9)</sup>。*URAT1* は腎臓特異的に発現し、近位尿細管の管腔側に局在する尿酸再吸収トランスポーターであり、高尿酸血症治療薬であるベンズプロマロンの分子標的であることもあわせて報告された<sup>9)</sup>。このような*URAT1* の生理学的な機能は、*URAT1/SLC22A12* が腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子として同定されたことに基づいており、自衛隊熊本病院の症例解析により証明された<sup>9)</sup>。

腎性低尿酸血症においては、合併症としての尿路結石や運動後急性腎不全<sup>7,8)</sup>が臨床上的問題となる。*URAT1/SLC22A12* 遺伝子における腎性低尿酸血症1型の病因変異としては、機能が全く消失するW258X (G774A) 変異が日本人に最も多く、74.1%を占めていた<sup>9)</sup>。このW258X変異は、*URAT1* タンパク質の258番目のアミノ酸であるトリプトファン (W) が終止コドン (X) となるナンセンス変異と呼ばれる変異であり、*URAT1* の分子機能が完全に消失することがわかっている。W258X変異は日本人において頻度の高い一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) であり、アレル頻度は2.30~2.37%と報告されている<sup>21)</sup>。このことは、染色体100本 (50人相当) あたり2本程度にW258X変異を認めるということを意味している。日本人の腎性低尿酸血症ではそのほとんどに*URAT1* の変異が認められるが、一部に*URAT1* の変異を認めない症例が存在することも報告されており<sup>21)</sup>、*URAT1* 以外の腎性低尿酸血症の病因遺伝子が存在することが示唆されていた。痛風症例を対象とした症例対照研究では、W258X (G774A) が認められる場合には、痛風になりにくいことも報告されている<sup>13)</sup>。

### 2) 腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子 *GLUT9/SLC2A9*

ヒトゲノム情報の解読後、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) による疾患関連遺伝子の探索が盛んに行われるようになった。血清尿酸値に関わるGWASも、2007年以降、複数のグループにより実施され、尿酸値の変動に関与する遺伝子としてGlucose

transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) が報告された<sup>13,16</sup>。これにより、*GLUT9*がヒトにおいて生理学的に重要な尿酸トランスポーターの候補であることが示された。最初のGWASの報告は、4,731名のイタリアのサルデーニャ人を対象としたLiらの報告によるもので、初めて*GLUT9*遺伝子と血清尿酸値変動との関連が明らかにされた<sup>13</sup>。Liらの報告後も、血清尿酸値変動と*GLUT9*のSNPに関連があるという報告が相次ぎ<sup>14,16</sup>、血清尿酸値を指標とするGWASにおいては*GLUT9*が最も有意な相関を示すことが確認された(表2)。

Vitartらは、*GLUT9*が尿酸を輸送することをGWASの報告の際に初めて記載し、さらに、その輸送動態(K<sub>m</sub>値、890 μM)についても明らかにした<sup>15</sup>。また、VitartらはURAT1と比べて緩やかではあるが、*GLUT9*の機能がベンズプロマ

ロンにより抑制されることも報告している<sup>15</sup>。*GLUT9*による尿酸輸送能は、その後の報告でも確認され<sup>17,18</sup>、従来、主要な輸送基質と考えられていたD-グルコース、D-フルクトースなどの糖輸送活性よりも尿酸輸送活性の方が数十倍高いことが示されている<sup>19</sup>。

*GLUT9/SLC2A9*が尿酸値の変動に関与することに加えて、過去の報告で近位尿細管における*GLUT9*の発現が示されていることから、*GLUT9/SLC2A9*遺伝子が腎性低尿酸血症の第2の病因遺伝子である可能性が示唆されていた。我々は過去10年間にわたる85万セットの健康診断データを有する海上自衛隊の健康診断データベースを活用することにより、十分な症例数を確保した上で、*GLUT9*遺伝子を対象とした低尿酸血症の臨床遺伝学的解析を実施した。その詳

表2 血清尿酸値変動を対象とした主なゲノムワイド関連解析

| 年    | 著者              | 対象数  | 対象   | 遺伝子  | 参考文献 |
|------|-----------------|--|--|--|------|
| 2007 | Li et al.       | 4,731人<br>[1,301人]                         | イタリア人Sardinia<br>[イタリア人Chianti]  | <i>GLUT9/SLC2A9, PJA2</i>  | 13   |
| 2008 | Döring et al.   | 1,644人<br>[4,162人]<br>[4,066人]<br>[1,719人] | ドイツ人Augsberg<br>[ドイツ人Augsberg]<br>[ドイツ人Pomerania]<br>[オーストリア人Salzburg] | <i>GLUT9/SLC2A9</i>  | 14   |
| 2008 | Vitart et al.   | 986人<br>[708人]                             | クロアチア人<br>[イギリス人Orkney島]   | <i>GLUT9/SLC2A9</i>  | 15   |
| 2008 | McArdle et al.  | 868人                                       | ドイツ系アメリカ人Amish   | <i>GLUT9/SLC2A9</i>  | 16   |
| 2008 | Dehghan et al.  | 7,699人<br>4,148人<br>11,024人<br>3,843人      | ヨーロッパ系白人<br>オランダ人Rotterdam<br>アメリカ人白人<br>アメリカ人黒人                       | <i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i><br><i>SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4</i>   | 23   |
| 2009 | Kolz et al.     | 28,141人                                    | ヨーロッパ人(メタ解析)   | <i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i><br><i>SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4</i><br><i>URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11</i><br><i>MCT9/SLC16A9, PDZK1, GCKR</i><br><i>LRRRC16A-SCGN</i> | 24   |
| 2010 | Kamatani et al. | 14,700人                                    | 日本人  | <i>URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9</i><br><i>ABCG2, LRP2</i>  | 25   |

注 [ ] はreplication studyを示す。(文献2より引用, 改変)



細は他の総説に記したが<sup>2,19)</sup>, この解析により腎性低尿酸血症を来す2つの機能消失型のミスセンス変異 (R198CとR380W) を見いだすことができ, かつGLUT9がその生理学的機能として, ヒトの近位尿細管における尿酸の再吸収という役割を担っていることを示すことができた<sup>9)</sup>. この腎性低尿酸血症の新規病因遺伝子GLUT9の同定により, 既知病因遺伝子であるURATI変異によるものが「腎性低尿酸血症1型」(RHUC1, renal hypouricemia type 1, MIM 220150), GLUT9変異によるものが「腎性低尿酸血症2型」(RHUC2, renal hypouricemia type 2, MIM 612076) と初めて分類されるようになった<sup>9)</sup>.

URATI変異以外の病因による腎性低尿酸血症2型の概念が確立したことにより<sup>9)</sup>, 腎性低尿酸血症の重要な合併症である運動後急性腎不全が, URATIの機能低下が原因であるのか, あるいは腎性低尿酸血症という病態そのものによるものかを検討することが可能となった. 最近, GLUT9のホモ病因変異を認める海外の複数の症例が報告され, 血清尿酸値が1.0 mg/dl以下となり, 尿中尿酸排泄率 (FEUA) が150%以上であったことが報告された<sup>20)</sup>. すなわちGLUT9の尿酸再吸収における影響力はURATIと比べても高いことが示唆された. さらに, この家族例を含む2種類のホモ変異症例において, 運動後急性腎不全や尿路結石の合併が報告されたことにより, 病因遺伝子の種類にかかわらず, 腎性低尿酸血症という病態により, 運動後急性腎不全をきたすことが明らかとなった<sup>20)</sup>.

これまでの解析により, URATI及びGLUT9の両遺伝子に変異を認めない腎性低尿酸血症症例が存在することも確認されており, 今後, 未知の病因遺伝子異常による「腎性低尿酸血症3型」(RHUC3, renal hypouricemia type 3) が見いだされる可能性がある<sup>21)</sup>. このほか, 低尿酸血症の1例にGLUT9のP412R変異を認めたという報告<sup>10)</sup>があるが, 報告された機能変化の程度が小さいこと<sup>10)</sup>, および機能解析結果が別のグループにより再現できていないこと<sup>9)</sup>から, 今後の検討が必要とされている<sup>21)</sup>. また, GLUT9遺伝子のSNPと痛

風の関連も複数の施設の症例対照研究において示されているが, その分子機構は明らかにされておらず, 今後の研究の進展が期待される.

### 3. 痛風の主要病因遺伝子ABCG2/BCRP

#### 1) なぜABCG2は有望な候補遺伝子であったか?

2004年に台湾の研究グループにより報告されたゲノムワイド連鎖解析により, ヒトの第4染色体長腕に未知の痛風遺伝子が存在する候補領域があることが報告された<sup>22)</sup>. そのため, 我々は, この領域に存在する複数のトランスポーターのうち, 個人差が大きく, かつ尿酸と構造が類似したAIDS治療薬3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) などの物質を輸送するトランスポーターの遺伝子であるATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2/BCRP) が最も有望な候補であると考えた. 初期のGWASでは, GLUT9遺伝子のみが尿酸値と関連する遺伝子として検出される報告が相次いたが, 表2に示すように, さらに多くのサンプル数を扱ったGWASにより, GLUT9以外に, ABCG2を含む遺伝子領域が尿酸値の変動に関わることが報告され<sup>23,24)</sup>, GWASの結果からもABCG2は極めて有望な痛風の候補遺伝子であることが示唆された.

#### 2) 高容量性尿酸トランスポーターABCG2

ABCG2の分子機能の解析のために, 我々は細胞膜小胞 (ベシクル) の解析系を用い<sup>25)</sup>, Woodwardらはアフリカツメガエル卵母細胞の解析系を用いて<sup>26)</sup>, それぞれ独立にABCG2が尿酸を輸送することを示した. 我々が採用した細胞膜小胞を用いた分子機能解析は, ABCトランスポーターの解析において一般的な方法であり, ABCG2をHEK293細胞に発現させたのち, 細胞膜小胞を調製してRIで標識した基質の輸送を評価することにより実施した. 前述のように, 尿酸と構造が類似した物質であるAZTをABCG2が輸送することが分かっているため, まずは既知の輸送基質である硫酸エストロンの輸送に対する, AZTと尿酸の阻害効果を解析した. その結果, ABCG2による硫酸エストロンの輸送は, AZTに

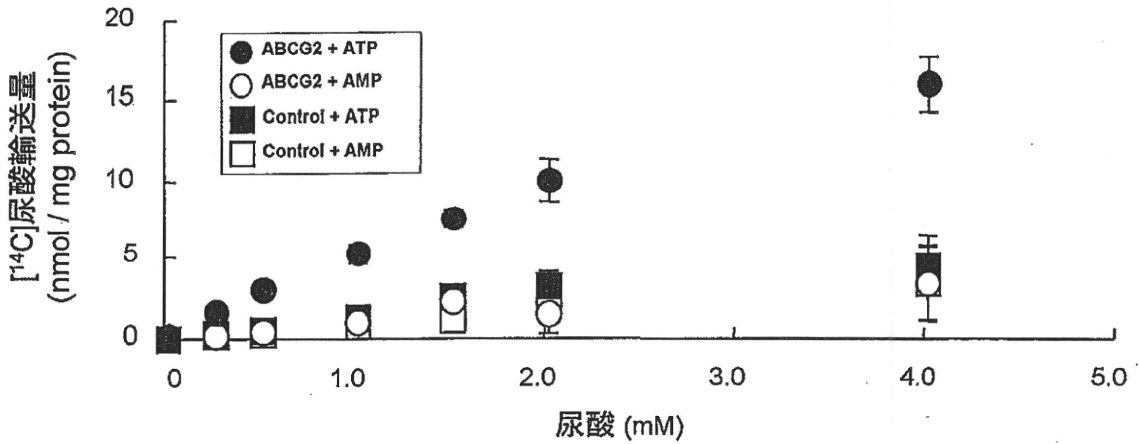


図1 高容量性尿酸トランスポーターとしてのABCG2 (文献5より引用, 改変)

より濃度依存性に阻害されるが,尿酸によっても同様な阻害が観察されることが分かった。ABCG2において尿酸の輸送能を解析すると,生理的に到達しうる尿酸濃度においても輸送飽和の生じない,高容量性の尿酸輸送能が観察された(図1)。前述のように,ABCトランスポーターの機能解析法としては,細胞膜小胞を用いた解析系が適しており,Woodwardらが採用した卵母細胞の解析系では濃度依存性やATP依存性を調べることは困難である。そのため,我々は細胞膜小胞を用いた解析を実施することによりABCG2が高容量性尿酸排泄トランスポーターであることが初めて示すことができた。

3) ABCG2遺伝子における病変変異候補の同定

ABCG2において病態に関わる遺伝子変異を見いだすために,高尿酸血症症例90名においてABCG2遺伝子の全コーディング領域を対象としたリシークエンスを実施した。これにより,図2Aに示すようなアミノ酸置換を伴う6つの変異(V12M, Q126X, Q141K, G268R, S441N, F506SfsX4)が見いだされた。細胞膜小胞を用いた輸送実験系でABCG2の変異体における尿酸輸送を計測すると,V12M以外の5変異で機能の低下が認められた。この5変異のうち,Q141Kでは機能が半分に減少し,残りの4変異では機能が完全に消失することが観察された(図2B)。また,

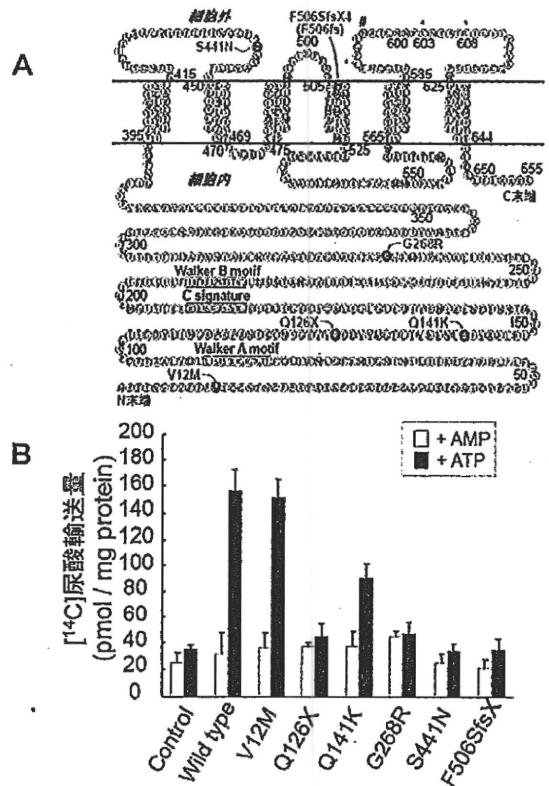


図2 アミノ酸置換を伴うABCG2の変異  
A, ABCG2のトポロジーモデルと特異部位  
B, ABCG2変異体による尿酸輸送能 (文献5より引用, 改変)

これらの5変異のうち、Q126XとQ141Kはそれぞれ日本人の5.5%及び53.6%と高い頻度で認められることが報告されており、以降の臨床遺伝学的解析はこの2変異に注目して実施した。

4) ヒトの生理学的な尿酸排泄を司るABCG2トランスポーター

ABCG2の生体における機能を検討するために、739名の日本人の健康診断受診者のサンプルを用いて、血清尿酸値とABCG2の変異による関係について量的形質座位 (QTL, Quantitative trait locus) 解析を実施した。その結果、機能半減変異であるQ141K変異を有する数が多いほど、血清尿酸値が上昇することがわかった (図3A-C)。

これらの所見と、ABCG2トランスポーターの腎臓<sup>27)</sup>、肝臓および小腸<sup>28)</sup>における発現パターンから、我々は図4に示したようなABCG2によるヒト腎臓および肝臓、腸管からの尿酸排泄機構において、生理学的なモデルと病態生理学的なABCG2機能不全モデルを提唱することができた<sup>9)</sup>。すなわち、生理学的なモデルにおいては、腎臓の近

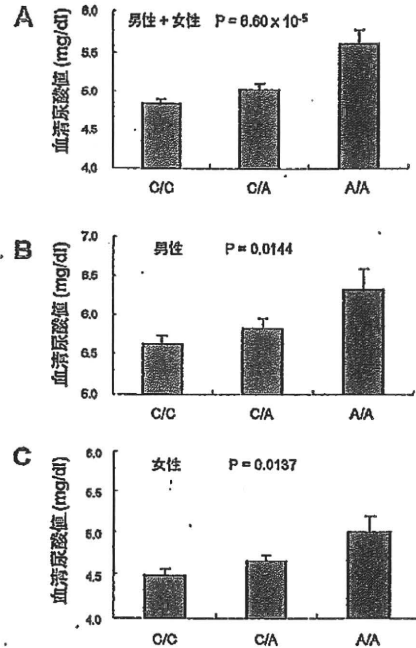


図3 ABCG2の機能低下型SNP (Q141K) による血清尿酸値の上昇  
C/Cは野生型, C/Aはヘテロ変異, A/Aはホモ変異を示す (文献5より引用, 改変)

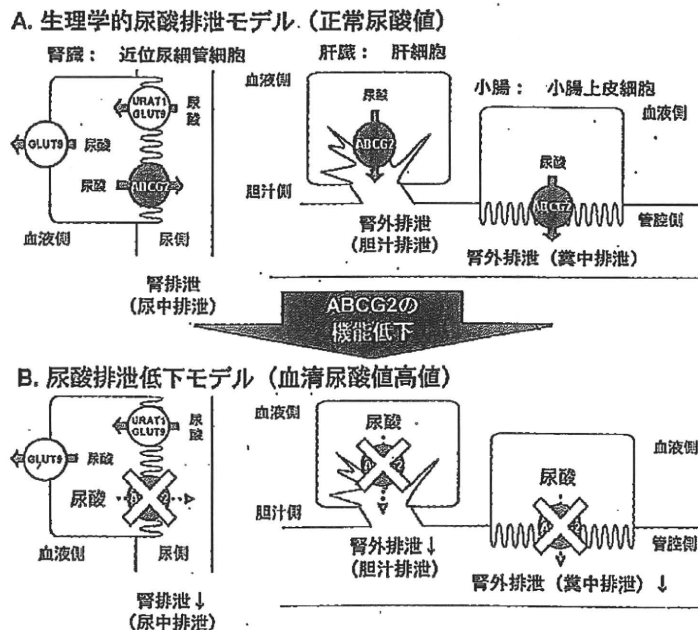


図4 ABCG2を介したヒト尿中及び糞中への尿酸排泄機構 (文献5より引用, 改変)

表3 ABCG2の機能低下による痛風発症リスクの顕著な上昇

| ABCG2<br>輸送活性 | 遺伝子型  |       | 被験者数 |     | P値                     | OR*  | 95% CI*   |
|---------------|-------|-------|------|-----|------------------------|------|-----------|
|               | Q126X | Q141K | 痛風   | 健常者 |                        |      |           |
| 機能1/4以下       | T/T   | C/C   | 16   | 8   | 3.39×10 <sup>-21</sup> | 25.8 | 10.3-64.6 |
|               | T/C   | A/C   |      |     |                        |      |           |
| 機能1/2         | T/C   | C/C   | 37   | 110 | 2.23×10 <sup>-9</sup>  | 4.34 | 2.61-7.24 |
|               | C/C   | A/A   |      |     |                        |      |           |
| 機能3/4         | C/C   | A/C   | 72   | 308 | 2.29×10 <sup>-7</sup>  | 3.02 | 1.96-4.65 |
| 機能正常          | C/C   | C/C   | 34   | 439 |                        | 1.00 |           |

\*OR = odds ratio (オッズ比); 95% CI = 95% confidence interval (信頼区間)

下線はリスク変異を示す (文献5より引用, 改変)

位尿管, 肝細胞および小腸上皮細胞の管腔側に局在するABCG2は, それぞれ尿中および糞中への尿酸排泄を担っている。肝細胞からの胆汁中への尿酸排泄は, 小腸上皮細胞からの小腸の管腔内への尿酸排泄とともに, 糞中への尿酸排泄 (腸管排泄) に関与していると考えられる。ABCG2機能不全モデルにおいては, 近位尿管, 肝細胞および小腸上皮細胞の管腔側における尿酸排泄の障害があり, この機能不全により血清尿酸値が高まることが示唆された。ヒトにおいて尿酸は, 3分の2が腎臓から尿中へ, 残りの3分の1は主に小腸などから糞中へ排泄されることが教科書的にも記載されていたが, ABCG2がそれらの尿酸排泄を担う分子の実体であることが示唆された。

##### 5) 痛風の主要病因遺伝子としてのABCG2

痛風や高尿酸血症の発症におけるABCG2トランスポーターの役割を解析するために, 日本人男性の痛風症例161例を含む228名の高尿酸血症症例と, 血清尿酸値が正常な日本人男性865名を対象として, ABCG2の主な遺伝子多型について検索した。その結果, Q126XというABCG2の遺伝子多型は, 高尿酸血症と痛風の両方の発症リスクを増加させることがわかり, 高尿酸血症の発症と比べて, 痛風の発症により強く関わるということが明らかとなった。また, ハプロタイプ頻度解析という方法により, ABCG2遺伝子のQ126XとQ141Kという2つの変異は, 1つの染色体上では同時に存在しないことが明らかとなり, 独立

したリスクであることが分かった<sup>9)</sup>。したがって, これらの2つの変異を調べるだけでヒトのABCG2トランスポーターの機能低下の程度をほぼ予測できることがわかり, 簡便な検査によりリスクの予測が可能であることが見いだされた。

このような解析の結果, 痛風の症例の10%にABCG2トランスポーターの機能が4分の1以下になる遺伝子変異パターンが認められ, 痛風の発症リスクを約26倍高めることが明らかとなった (表3)。また, ABCG2トランスポーターの機能低下が, 日本人の痛風症例の約8割に見られることがわかり, 3倍以上の発症リスクを認めることが分かった<sup>9)</sup> (図5)。

生活習慣病などのcommon diseaseを対象としたこれまでのゲノムワイド関連解析などで同定される疾患関連遺伝子は, 通常, リスクの増加が2倍以下のものがほとんどであった。したがって, 生活習慣病の遺伝子解析において, 上記の知見は, ABCG2遺伝子が痛風の主要病因遺伝子であることを示しており, 疾患の病態解明にせまる日本発の大きな成果となった。

激しい国際競争の中, Woodwardらも, 前述の卵母細胞の解析系を用いてQ141Kにより輸送機能が低下することを報告した<sup>20)</sup>。しかしながら, 彼らの解析では痛風のリスクは2倍以下にとどまり, これまでの他の生活習慣病での成果と大きく変わらないものであった。我々, 日本の研究グループは, より包括的な研究アプローチを独立して実施したことにより, 最終的に頻度の比較的高い2つのSNPの組み合わせにも注目する

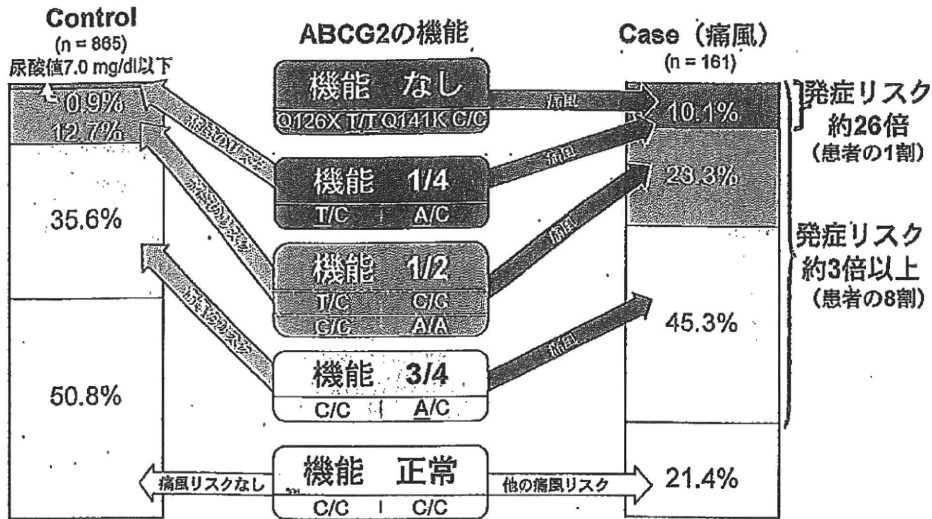


図5 ABCG2の機能低下と痛風発症の関係  
下線はリスク変異を示す (文献5より引用, 改変)

ことができた。さらに、それらの遺伝子型だけでなくヒトの個体における分子機能に着目することにより、痛風症例の8割に3倍から26倍の発症リスクを認めることを見出すことができた。これにより、痛風の主要な病因遺伝子の解明を含む重要な知見を報告することができた<sup>2)</sup>。

6) ABCG2以外の重要な遺伝子の存在

2008年末にDehghanらにより報告されたGWASでは、GLUT9以外に、ABCG2, SLC17A3を含む遺伝子領域が血清尿酸値の変動に関わることが報告された<sup>20)</sup> (表2)。連鎖不平衡の問題があり、特に後者の遺伝子領域は、SLC17A3\_SLC17A1\_SLC17A4と複数のトランスポーター遺伝子を含む領域にまたがっているため、どのトランスポーター遺伝子が血清尿酸値の変動において、より生理学的に重要であるのか、GWAS後のさらなる詳細な解析が必要である。そのうち、NPT1/SLC17A1については、その遺伝子のSNPが痛風の発症に関連していることについてUranoら<sup>29)</sup>が報告している。NPT1/SLC17A1<sup>30)</sup>、NPT4/SLC17A3<sup>31)</sup>ともにそれぞれ尿酸を輸送することが最近報告されており、SLC17A3\_SLC17A1\_SLC17A4の遺伝子領域においてどの分子が重要であるのか、これらの知見を

もとに今後解明されていくものと期待される。2009年にはKolzらが、これまでのGWASの成果をもとにして、2万8千人以上を対象としたメタ解析を実施し、血清尿酸値の変動に関わるさらに多くの遺伝子群が報告された<sup>21)</sup>。この報告では、これら3つの遺伝子領域のほかに、新たに、6つの遺伝子領域が見いだされた。トランスポーター遺伝子の領域としては、URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11, MCT9/SLC16A9が挙げられ、その他に、PDZK1, GCKR, LRRRC16A-SCGNといった様々な遺伝子領域が報告された (表2)。上記のうち、LRRRC16A-SCGN以外は、その後のreplication studyにおいても血清尿酸値への影響の再現性が認められている<sup>32)</sup>。Kolzらの報告において、URAT1のSNPと血清尿酸値変動との関わりが、GWASにおいても初めて報告された<sup>21)</sup>。

PDZドメインタンパク質PDZK1は、URAT1をはじめとするトランスポーターと結合してその機能を高めることが報告されており<sup>33)</sup>、尿酸トランスポートソーム (尿酸輸送分子複合体) における尿酸輸送調節機構の解明につながることを期待される。OAT4についても尿酸輸送活性があることが既に示されており<sup>34,35)</sup>、高尿酸血症や低尿酸血症などの疾患との関連が解明されていく

ものと考えられている。その他の遺伝子については、尿酸動態との関連が不明である。GCKR (glucokinase regulatory protein) はグルコースセンサーとして作用する解糖系酵素の調節因子であり、2型糖尿病を対象としたGWASにおいてGCKR遺伝子の同じSNPが中性脂肪値の変動に関連することが報告された<sup>30</sup>。

最近、Kamataniらにより、日本人におけるGWASの結果も報告され、URATI, GLUT9, ABCG2が血清尿酸値と関連することが示されるとともに、新たな遺伝子としてlow density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) と尿酸値との関連も指摘される<sup>31</sup>など、これらの遺伝子と尿酸関連疾患との関係についても、今後の研究の進歩が期待される。

#### おわりに

ヒトゲノムの解読後のポストゲノムシーケンス研究として重要な位置づけにあるGWASなどのゲノムワイド解析により、疾患に関連する遺伝子が次々と同定されているが、その後の病態解明は困難な場合もある。GWASの成果を効率的に引き出す重要なポイントの1つは、対象となる遺伝子の機能を評価し、そのSNPによる影響を適切に判定できることであると考えられる。そのため、分子機能の評価法が確立しており、かつ、様々な疾患の病態に密接に関わるトランスポーター分子は格好のターゲットとなる。今回紹介した、痛風のリスクを著明に高める尿酸排泄トランスポーターABCG2遺伝子のSNPsの同定は、痛風を含めたcommon diseaseを対象とした「個人差に応じた早期予防や早期治療法」(テーラーメイド医療)の確立のためにも、極めて重要な知見になると考えられる。

ABCG2遺伝子が、痛風の主要病因遺伝子であるとともに、高容量性の尿酸排泄トランスポーターをコードしていることもあわせて解明され、ABCG2がヒトの生理学的な尿酸排泄に関わることが示唆された。さらに、ABCG2が腎臓のみならず、肝臓や小腸にも発現していることから、尿酸の腎臓からの排泄のみならず、教科書的に

も記載されていた腎外排泄(腸管排泄)の生理学的分子機構がABCG2により担われていることも示唆された<sup>32</sup>。これらの知見は、尿酸動態の生理学的な分子機構や、痛風や高尿酸血症の病態解明をさらに進めるものであり、さらに今後のABCG2以外の遺伝子における研究の発展も期待されることから、新たな視点からの痛風の予防法や治療薬の開発につながるが大いに期待される。

#### 文 献

- 1) Wu XW, Lee CC, Muzny DM et al : Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. Proc Natl Acad Sci U S A 86: 9412-9416, 1989.
- 2) 松尾洋孝: 尿酸の再吸収機構と輸送体病—ゲノムワイド関連解析後の新展開. Annual Review 腎臓 2010. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男ら(編). 中外医学社 pp9-20, 2010.
- 3) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 417: 447-452, 2002.
- 4) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S et al : Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet 83: 744-751, 2008.
- 5) Matsuo H, Takada T, Ichida K et al : Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. Sci Transl Med 1: 5ra11, 2009.
- 6) Zaka R, Williams CJ : New developments in the epidemiology and genetics of gout. Curr Rheumatol Rep 8: 215-223, 2006.
- 7) Ishikawa I: Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. Nephron 91: 559-570, 2002.
- 8) Ishikawa I, Nakagawa M, Hayama S et al : Acute renal failure with severe loin pain and patchy

- renal ischaemia after anaerobic exercise (ALPE) (exercise-induced acute renal failure) in a father and child with URAT1 mutations beyond the W258X mutation. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1015, 2005.
- 9) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I et al : Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 15: 164-173, 2004.
  - 10) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M et al : A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 66: 935-944, 2004.
  - 11) Wakida N, Tuyen DG, Adachi M et al : Mutations in human urate transporter 1 gene in presecretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2169-2174, 2005.
  - 12) Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M et al : A common mutation in an organic anion transporter gene, SLC22A12, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* 52: 2576-2577, 2005.
  - 13) Li S, Sanna S, Maschio A et al : The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* 3: e194, 2007.
  - 14) Döring A, Gieger C, Mehta D et al : SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 40: 430-436, 2008.
  - 15) Vitart V, Rudan I, Hayward C et al : SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 40: 437-442, 2008.
  - 16) McArdle PF, Parsa A, Chang YP et al : Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum* 58: 2874-2881, 2008.
  - 17) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D et al : SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 5: e197, 2008.
  - 18) Anzai N, Ichida K, Jutabha P et al : Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 283: 26834-26838, 2008.
  - 19) 松尾洋孝, 市田公美: GLUT9の異常症. *高尿酸血症と痛風* 18: 84-89, 2010.
  - 20) Dinour D, Gray NK, Campbell S et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 21: 64-72, 2010.
  - 21) 金井好克: 尿酸排泄異常の成因 尿酸トランスポーター. *高尿酸血症と痛風* 17: 21-27, 2009.
  - 22) Cheng LS, Chiang SL, Tu HP et al : Genomewide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am J Hum Genet* 75: 498-503, 2004.
  - 23) Dehghan A, Köttgen A, Yang Q et al : Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372: 1953-1961, 2008.
  - 24) Kolz M, Johnson T, Sanna S et al : Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 5: e1000504, 2009.
  - 25) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y et al : Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* 42: 210-215, 2010.
  - 26) Woodward OM, Köttgen A, Coresh J et al : Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 10338-10342, 2009.
  - 27) Huls M, Brown CD, Windass AS et al : The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int* 73: 220-225, 2008.



- 28) Maliepaard M, Scheffer GL, Fanéyte IF et al : Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res* 61: 3458-3464, 2001.
- 29) Urano W, Taniguchi A, Anzai N et al : Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 69: 1232-1234, 2010.
- 30) Iharada M, Miyaji T, Fujimoto T et al : Type 1 sodium-dependent phosphate transporter (SLC17A1 Protein) is a Cl--dependent urate exporter. *J Biol Chem* 285: 26107-26113, 2010.
- 31) Jutabha P, Anzai N, Kitamura K et al : Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem* 285: 35123-35132, 2010.
- 32) van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA et al : Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 19: 387-395, 2010.
- 33) Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R et al : The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem* 279: 45942-45950, 2004.
- 34) 木村弘章, 市田公美, 細山田真 他: 近位尿細管管腔膜側に存在するヒト有機陰イオントランスポーターhOAT4 (human Organic Anion Transporter 4) における尿酸輸送の解析. *痛風と核酸代謝* 25: 113-120, 2001.
- 35) Hagos Y, Stein D, Ugele B et al : Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 18: 430-439, 2007.
- 36) Saxena R, Voight BF, Lyssenko V et al : Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 316: 1331-1336, 2007.
- 37) 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美 他: 痛風の主要な病因遺伝子 $ABCG2$ の同定. *実験医学* 28: 1285-1289, 2010.

## 痛風の主要な病因遺伝子 *ABCG2* の同定

松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 中村好宏, 鈴木洋史, 四ノ宮成祥

痛風は、高尿酸血症に引き続いて起こる生活習慣病であるが、稀な先天異常によるものを除き、大部分の痛風については原因が不明であった。われわれは、「分子機能を指標とした大規模な遺伝子解析」を行い、*ABCG2* 遺伝子が高容量性の尿酸トランスポーターをコードし、痛風の主要な病因遺伝子であることを見出した。

痛風は、高尿酸血症に引き続いて起こる生活習慣病で、関節包内に析出した尿酸結晶に対する炎症反応により激痛を伴う関節痛を生じるのみならず、高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスク因子となることが知られている<sup>1)</sup>。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いるが、食生活を含む生活習慣のほか、遺伝的要因も関与していることが予測されていた。しかし、非常に稀な先天性尿酸代謝異常による痛風を除き、大部分の痛風については原因が不明であった。

ヒトを含む霊長類の一部では尿酸代謝酵素であるウリカーゼが欠損しているため、尿酸はプリン代謝の最終代謝産物となり、ヒトの血清尿酸値は、マウスなどの他の哺乳類と比較しても、高値を示すことが知られている。したがって、尿酸に関連するヒトの疾患については、代謝や排泄動態の違いにより、ノックアウトマウスなどのモデル動物を用いた病因遺伝子の解析は困

難であることが多く、ヒトを対象とした解析、特に、ヒトの疾患における臨床遺伝学的解析とそれに基づく分子機能解析が不可欠である。実際、今までに、このようなアプローチを用いて、尿酸の再吸収トランスポーターである Urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12)<sup>2)</sup> と Glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9)<sup>3)</sup> が同定され、それぞれ尿酸輸送体病である腎性低尿酸血症 1 型および 2 型の病因遺伝子であることが報告された<sup>4)</sup>。前記の 2 つの尿酸トランスポーターはいずれも尿酸再吸収トランスポーターであり、尿酸排泄トランスポーターは不明のままであったため、ヒトにおいて体内で生理的に機能する第 3 の尿酸トランスポーターの同定が望まれていた。

今回、われわれは、「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、ATP-binding cassette G2 (*ABCG2*, *BCRP*) 遺伝子が高容

### Common defects of *ABCG2*, a high-capacity urate exporter, cause gout

Hirotsuka Matsuo<sup>1)</sup>/Tappei Takada<sup>2)</sup>/Kimiyoichi Ichida<sup>3)</sup><sup>4)</sup>/Takashi Nakamura<sup>5)</sup><sup>6)</sup>/Hiroshi Suzuki<sup>2)</sup>/Nariyoshi Shinomiya<sup>1)</sup> : Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College<sup>1)</sup> / Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo<sup>2)</sup> / Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences<sup>3)</sup> / Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine<sup>4)</sup> / Laboratory for Mathematics, National Defense Medical College<sup>5)</sup> / Laboratory for Statistical Analysis, Center for Genomic Medicine, RIKEN<sup>6)</sup> (防衛医科大学校分子生体制御学講座<sup>1)</sup> / 東京大学医学部附属病院薬剤部<sup>2)</sup> / 東京薬科大学病態生理学講座<sup>3)</sup> / 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科学講座<sup>4)</sup> / 防衛医科大学校数学研究室<sup>5)</sup> / 理化学研究所ゲノム医科学研究センター統計解析研究チーム<sup>6)</sup>)



量性の尿酸排泄トランスポーターをコードし、痛風の主要な病因遺伝子であることを報告した<sup>5)</sup>。

### ABCG2による高容量性の尿酸輸送能の同定

2004年に台湾の研究グループにより、ヒトの第4染色体長腕に未知の痛風の病因遺伝子が存在する候補領域があることが報告されていた<sup>6)</sup>。そのため、われわれはこの領域に存在するトランスポーターに着目し、配列に個人差が大きく、かつAIDS治療薬AZT(3'-azido-3'-deoxythymidine)などの尿酸と構造が類似した物質を輸送するトランスポーター遺伝子であるABCG2が最も有望な候補であると考えた。最近のゲノムワイド関連解析<sup>7)~9)</sup>においても、血清尿酸値の変動に関連する遺伝子としてABCG2が同定されており、尿酸関連疾患の病因遺伝子の候補としてきわめて重要な遺伝子であることが確認されている。

われわれはまず、ABCG2をHEK293細胞に発現させたのち、細胞膜小胞を調製して輸送機能解析を実施した。ABCG2の既知の輸送基質である硫酸エストロンの輸送は、AZTにより濃度依存性に阻害されるが、尿酸によっても同様な阻害が観察された。そこでABCG2において尿酸の輸送能を解析すると、生理的に到達しうる尿酸濃度においては輸送飽和の生じない、高容量性の尿酸輸送が観察された。

### 高尿酸血症症例90名におけるABCG2遺伝子の変異解析

ABCG2において病態にかかわる遺伝子変異を見出すために、ABCG2遺伝子の全コーディング領域を対象とした変異解析を、高尿酸血症症例90名を対象にして実

施した。これにより、図1Aに示すようなアミノ酸置換を伴う6つの変異(V12M, Q126X, Q141K, G268R, S441N, F506SfsX4)が見出された。そこで前述の細胞膜小胞を用いた輸送実験系でABCG2の変異体における尿酸輸送を計測すると、V12M以外の5変異では機能の低下が認められた。すなわち、Q141Kでは機能が半分に減少することが観察され、残りの4変異では機能が完全に消失することが観察された(図1B)。これらの5変異のうち、Q126XとQ141Kはそれぞれ日本人の5.5%および53.6%と高い頻度で認められることが報告されており、以降の解析はこの2変異に注目して実施した。

### ABCG2の機能低下型変異による血清尿酸値上昇とヒトの生理学的な尿酸排泄機構

ABCG2の生体における機能を検討するために、739名の日本人の健康診断受診者のサンプルを用いて、血清尿酸値とABCG2の変異による関係について量的形質座位(quantitative trait locus: QTL)解析を実施したところ、機能半減変異であるQ141Kを有する変異数が多いほど、血清尿酸値が上昇することがわかった(図1C~E)。

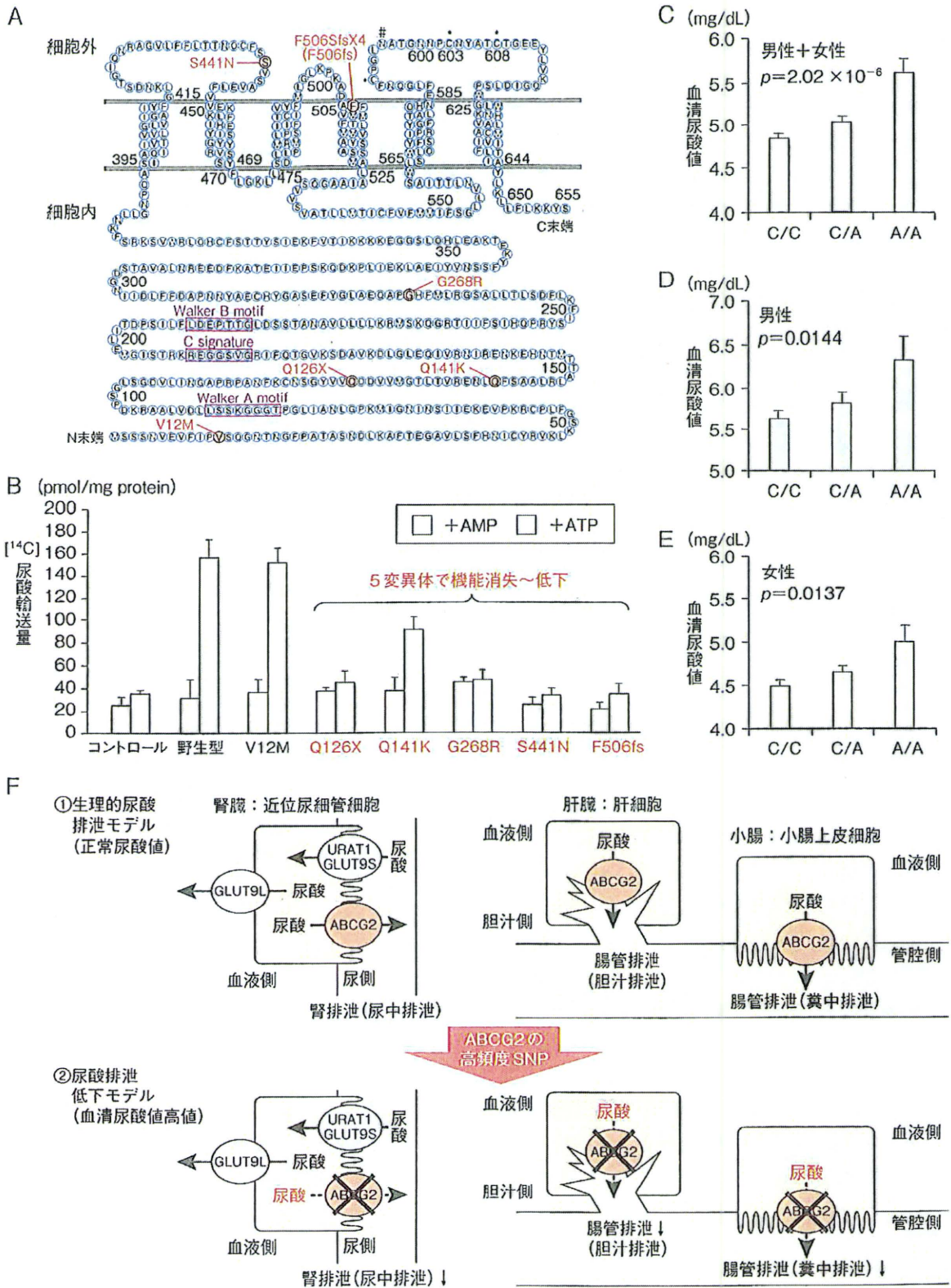
これらの所見と、ABCG2トランスポーターの腎臓<sup>10)</sup>、肝臓および小腸<sup>11)</sup>における発現パターンから、ABCG2によるヒト腎臓および肝臓、腸管からの尿酸排泄機構について、生理学的なモデルと病態生理学的なABCG2機能不全モデルを提案することができた(図1F)<sup>4)</sup>。すなわち、①生理学的なモデルにおいては、腎臓の近位尿細管、肝細胞および小腸上皮細胞の管腔側に局在するABCG2は、それぞれ尿中および大便中への尿酸排泄を担っている。肝細胞から胆汁中への尿酸排泄は、

図1 ABCG2の遺伝子変異とそれに基づく尿酸輸送機能不全

A) ABCG2トランスポーターのトポロジーモデルと遺伝子変異。90人の高尿酸血症症例において認められた6つのアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を示す。fs: フレームシフト変異。#: N結合型糖鎖結合部位(N596)。\*: ジスルフィド結合の形成に必要なシステイン残基(C592, C603, C608)。B) ABCG2変異体における尿酸輸送機能解析。野生型または6つの変異体を発現させたHEK293細胞から調製した細胞膜小胞を用いて、ATP存在下または非存在下におけるATP依存性の尿酸の輸送を検討した(平均値±標準偏差で表示)。C~E) 739人の日本人におけるABCG2のQ141K変異と血清尿酸値のQTL解析。うち男性は245名(D)、女性は494名(E)で、C/C、C/A、A/Aは野生型、ヘテロ変異、ホモ変異を示す。血清尿酸値は平均値±標準偏差で表示。F) ABCG2によるヒト腎臓および腸管からの尿酸排泄機構。①ABCG2の機能低下型変異に注目したQTL解析の結果により、生理学的な尿酸排泄機構を提案することができた。ABCG2の局在は、ヒトの腎臓、肝臓および小腸を用いた免疫組織化学的解析の報告に基づいて示した。②ABCG2機能低下型変異による血清尿酸値の上昇から、その病態における尿酸排泄低下の機序を提案することができた(A~Fは文献5より引用)









かわることが明らかとなった。また、ハプロタイプ頻度解析という方法により、*ABCG2* 遺伝子における Q126X と Q141K の 2 変異は、1 本の染色体上では同時に存在しないことが明らかとなり、独立したリスク因子であることがわかった。したがって、これらの 2 つの変異を調べるだけでヒトの *ABCG2* トランスポーターの機能低下の程度をほぼ予測できることがわかり、簡便な検査によりリスクの予測が可能であることが見出された (図 2 A)。そのような解析の結果、痛風の症例の 10% には *ABCG2* トランスポーターの機能が 4 分の 1 以下になる遺伝子変異パターンが認められ、痛風の発症リスクを約 26 倍に高めることが明らかとなった (図 2 A, B)。また、*ABCG2* トランスポーターの機能低下が、日本人の痛風症例の約 8 割にみられることがわかり、*ABCG2* の機能低下を認めないヒトと比べて、3 倍以上にリスクを高めることがわかった (図 2 B)。

## おわりに

生活習慣病などの common disease を対象としたこれまでのゲノムワイド関連解析などで同定される疾患関連遺伝子は、通常、リスクの増加が 2 倍以下のものがほとんどであった。したがって、生活習慣病の遺伝子解析において、3 倍以上のリスク増加を示す今回の知見は疾患の病態解明にせまる日本発の大きな成果となった。本研究では、*ABCG2* 遺伝子が痛風の主要病因遺伝子であることを見出すとともに、高容量性の尿酸排泄トランスポーターをコードしていることもあわせて報告し、ヒトの生理学的な尿酸排泄にかかわることが示唆された。さらに、*ABCG2* が腎臓に加え、肝臓や小腸にも発現していることから、尿酸の腎臓からの排泄のみならず、教科書的にも記載されていた腎外排泄 (腸管排泄) の生理学的分子機構が *ABCG2* により担われていることが示唆された。これらの知見は、尿酸動態の生理学的な分子機構や、痛風や高尿酸血症の病態解明をさらに進めるものであり、新たな視点からの予防法や治療薬の開発につながるが大いに期待される。

## 文献

- 1) Feig, D. I. et al. : Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, 359 : 1811-1821, 2008
- 2) Enomoto, A. et al. : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 417 : 447-452, 2002
- 3) Matsuo, H. et al. : Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.*, 83 : 744-751, 2008
- 4) 松尾洋孝 : 尿酸の再吸収機構と輸送体病—ゲノムワイド関連解析後の新展開. *Annual Review 腎臓2010* (御手洗哲也 (ほか/編) : 9-20, 中外医薬社, 2010
- 5) Matsuo, H. et al. : Common defects of *ABCG2*, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci. Transl. Med.*, 1 : 5ra11, 2009
- 6) Cheng, L. S. et al. : Genomewide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am. J. Hum. Genet.*, 75 : 498-503, 2004
- 7) Dehghan, A. et al. : Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, 372 : 1953-1961, 2008
- 8) Kolz, M. et al. : Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.*, 5 : e1000504, 2009
- 9) Kamatani, Y. et al. : Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nature Genet.*, 42 : 210-215, 2010
- 10) Huls, M. et al. : The breast cancer resistance protein transporter *ABCG2* is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int.*, 73 : 220-225, 2008
- 11) Maliepaard, M. et al. : Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res.*, 61 : 3458-3464, 2001

## ● 筆頭著者プロフィール ●

松尾洋孝 : 1995年、防衛医科大学卒業、杏林大学医学部薬理学教室研究生 (金井好克教授、遠藤仁主任教授)、防衛医科大学校生理学第一講座助手 (福田潤教授) を経て、現所属助教、博士 (医学)。チャンネル・トランスポーター病 (輸送体病) の臨床遺伝学的解析および分子生理学的解析を通じて、輸送体分子の生理学的・病態生理学的役割の解明と疾患の診断・治療に役立つ成果をめざして研究しています。



話題

痛風の遺伝子\*

中山昌喜\*\* 松尾洋孝\*\* 四ノ宮成祥\*\*

Key Words : gout/hyperuricemia, urate transporter, genome-wide association study (GWAS), ABCG2/BCRP, common disease

はじめに

痛風(gout)は、高尿酸血症(hyperuricemia)の持続による尿酸ナトリウム塩(monosodium urate)の結晶が組織に蓄積することにより引き起こされるとされている。その症状の特徴としては、第1趾中足趾節(MP)関節や膝関節、肘関節などの急性関節炎があげられる。今から2,500年前にヒポクラテスが痛風を報告して以来、数多くの人々がこのありふれた疾患(common disease)に苦しめられてきた。たとえば、神聖ローマ皇帝のカール5世をはじめ、アイザック・ニュートン、チャールズ・ダーウィン、レオナルド・ダ・ヴィンチも痛風に罹患していたといわれている。現在では、痛風の有病率は日本人男性の1~2%に上るとされ<sup>1)</sup>、また痛風および高尿酸血症は高血圧や心血管障害、腎疾患の発症リスクにかか

わっていることも報告されている<sup>2)</sup>。

この痛風の原因には、食事などの環境要因に加え、遺伝的要因があると考えられてきたものの、痛風をひき起こす稀な遺伝性疾患を除き、大多数の痛風の遺伝的背景については不明であった。しかし2009年、痛風患者の8割に変異を認める遺伝子ABCG2が報告され、この遺伝子が痛風の主要な病因遺伝子であると結論づけられた<sup>3)</sup>。本稿では、これまで報告されていた先天性疾患の原因遺伝子とともに、この主要な病因遺伝子について紹介する。

先天性疾患に合併する  
痛風の原因遺伝子

これまでに知られていた「痛風の原因遺伝子」は、痛風をひき起こす稀な先天性疾患から同定されてきた<sup>4)</sup>。痛風をきたしうる先天性疾患としては、表1にあげたように、Lesch-Nyhan症候

表1 痛風をきたしうる先天性疾患の例

| 疾患名  | 原因遺伝子  | 痛風発症機序          |
|--|--|-----------------|
| Lesch-Nyhan症候群<br>Kelley-Seegmiller症候群   | ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子<br>(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase ; HPRT) | プリン異化亢進とプリン合成亢進 |
| ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症<br>[phosphoribosylpyrophosphate synthetase (PRPS) superactivity] | ホスホリボシルピロリン酸合成酵素遺伝子<br>(phosphoribosylpyrophosphate synthetase 1 ; PRPS1)                  | プリン合成の亢進        |
| 家族性若年性高尿酸血症性腎症<br>(familial juvenile hyperuricemic nephropathy ; FJHN)               | ウロモジュリン遺伝子<br>(uromodulin ; UMOD)  | 尿酸排泄の低下         |

\* The causative genes for gout.

\*\* Akiyoshi NAKAYAMA, M.D., Hirotaka MATSUO, M.D., Ph.D. & Nariyoshi SHINOMIYA, M.D., Ph.D.: 防衛医科大学校分子生体制御学講座(〒359-8513 所沢市並木3-2); Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College, Tokorozawa 359-8513, JAPAN



群やKelley-Seegmiller症候群などがある。これらの原因遺伝子の変異により、尿酸の産生過剰や排泄低下などが起こることで、高尿酸血症および痛風が引き起こされるとされている。

このような、単一遺伝子の異常に伴う疾患は「単一遺伝子疾患(monogenic disease)」または「メンデル遺伝病(Mendelian disease)」と呼ばれる。そのほとんどが青年期までに発症し、また、神経症状など他の随伴症状を認めることもあるが、患者数は少なく一般臨床の場で診る機会は多くはない。すなわち、一般的な痛風の遺伝的原因にはあたらないと考えられる。

### Common diseaseとしての痛風の原因遺伝子の探索

遺伝子異常による先天性疾患とは異なり、痛風などのcommon diseaseは、一般的に環境要因と遺伝要因の両方が重なりあって発症すると考えられている。すなわち、どちらか一方のみの要因によって発症することは少なく、またそれらの要因が持つ発症への寄与度もさまざまであり、お互いに影響しているものと考えられている<sup>9)</sup>。

一般診療の場でよく認められる成人発症の痛風の遺伝要因についても、肥満や高プリン食の摂食過多といった環境要因のほかに、遺伝的な要因が存在すると考えられていた。しかし、前述のような比較的稀な遺伝要因を除き、大多数の痛風患者に存在する普遍的な遺伝的要因についてはよくわかっていなかった。

近年、遺伝子研究の進歩により、血清尿酸値と遺伝子の関係についての報告が相次いでいる。2002年、榎本らは、有機アニオン輸送体(OAT4)との配列の相同性から、腎臓の近位尿細管細胞の管腔側(刷子縁側)に発現する尿酸輸送体の遺伝子urate transporter 1(*URAT1/SLC22A12*)を見出した<sup>10)</sup>。この報告では、輸送体URAT1が腎臓で尿酸の再吸収にかかわっていること、また、この遺伝子の変異が腎性低尿酸血症1型の原因であることも報告された<sup>10)</sup>。あわせて、高尿酸血症の治療薬(尿酸排泄促進薬)であるベンズプロロン(ユリノーム<sup>®</sup>)は、この輸送体の再吸収機能を阻害することで薬効を発揮していることも示された<sup>10)</sup>。血清尿酸値を調節する輸送体の遺伝子

の報告はこれがはじめてであった。

ヒトゲノムが解読されたのち、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)による疾患関連遺伝子の探索が盛んに行われるようになった。GWASとは、「ゲノムに多数存在する遺伝子の個人差である遺伝子多型、特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)を50万~100万か所を選び、その出現頻度の違いを患者群と健常人群と比較して、差のあるSNPは病態関連遺伝子の近傍にある」という原理に基づく遺伝子解析手法である。この手法が開発されて以来、common diseaseを含む、数多くの病態と遺伝子の関連が指摘されるようになった。遺伝子glucose transporter 9(*GLUT9/SLC2A9*)は、GWASにより最初に尿酸値との関連を指摘された遺伝子である。この遺伝子がコードするGLUT9は尿酸再吸収輸送体であり、かつ遺伝子の変異が腎性低尿酸血症2型の原因となることが、のちに筆者らによって報告された<sup>11)</sup>。なお、GWASはあくまでも遺伝子型(SNP)と表現型(尿酸値などの病態)の関連を調べる解析手法であるため、その遺伝子がどのように病態にかかわっているのかまでは確認できない。すなわち、GWASで病態との関連が指摘された遺伝子については、再現性の確認のほか、後に述べるようなその遺伝子がコードする蛋白質の機能解析などにより、病態との具体的な関連を調べる必要がある。

さて、このような尿酸値の変動と遺伝子との関連が明らかになってくる中、痛風と関連する遺伝子の探索も並行して行われてきた。GWASに先立ち、まず痛風をもつ台湾の先住民21家系を対象としたゲノムワイド連鎖解析(genome-wide linkage analysis)が行われ、その結果、第4染色体長腕に、痛風の原因遺伝子の候補領域が存在することが報告された<sup>12)</sup>。Common diseaseとしての痛風と遺伝子の関係について、全ゲノムを対象とした報告はこれが最初である。なお、この第4染色体長腕上の候補領域には、のちに痛風の主要な病因遺伝子として同定されるATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 2(*ABCG2/BCRP*)が含まれていた。その後、複数のGWASの結果、前述の*GLUT9*や*ABCG2*のほか、 $\text{Na}^+/\text{Pi}$  cotransporter 4(*NPT4*/

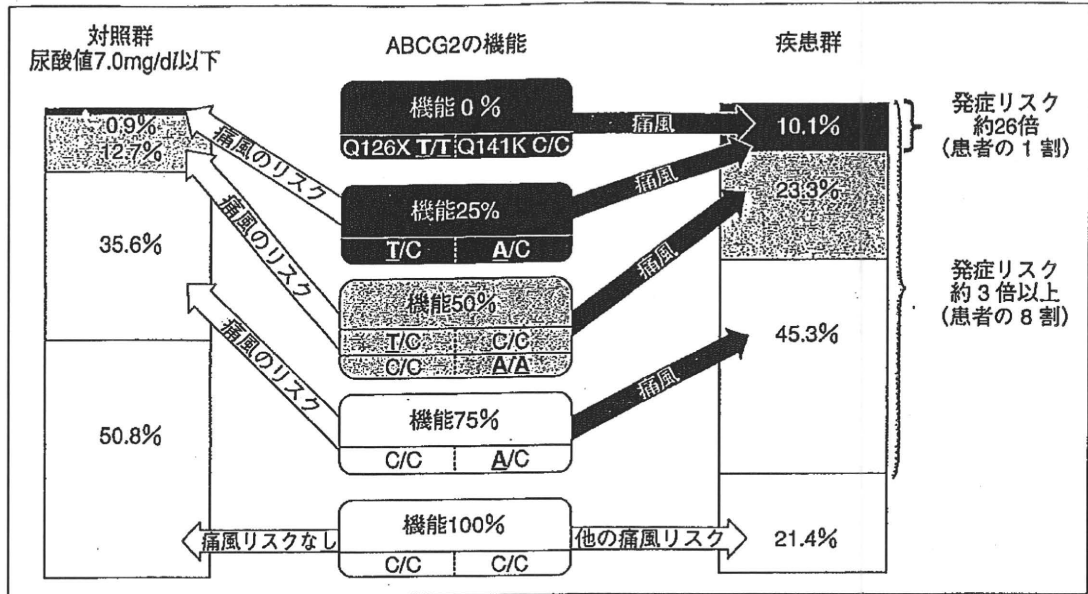


図1 尿酸排泄輸送体ABCG2の尿酸排泄能不全と痛風の関係

機能消失型変異であるQ126Xおよび機能低下(半減)型変異であるQ141Kの組み合わせから輸送体ABCG2の機能を5段階に分類できる。輸送体ABCG2になんらかの機能異常を持つケースは、血清尿酸値7.0mg/dl以下の男性865名のうち約半数であったのに対し、痛風男性161症例では8割に上り、3倍以上の痛風発症リスクを認めた。また、機能低下が著しい(機能25%以下)ケースでは、対照群では0.9%であったのに対し、症例群では10.1%を占め、きわめて高い痛風発症リスクを認めた。Q126X, Q141Kのリスク変異を下線で示した。(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

SLC17A3)といった新たな候補遺伝子も報告された。このうち、ABCG2については、遺伝子ABCG2が高容量性のATP依存性尿酸排泄輸送体ABCG2をコードしており<sup>9)</sup>、この遺伝子における輸送機能を低下させる変異が痛風の発症と関連していることを、筆者ら<sup>9)</sup>とWoodwardら<sup>9)</sup>がそれぞれ独立に見出し報告した。また、NPT4については、その近傍に位置する遺伝子NPT1/SLC17A1の変異が痛風の発症に関連していることについて浦野ら<sup>10)</sup>が報告している。

この項で示したGWASなどの詳細については別の総説<sup>11)</sup>を参照されたい。さらに最近、日本人を対象としたGWAS<sup>12)</sup>により、新たに遺伝子low density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2)と尿酸値との関連も指摘されるなど、遺伝子と尿酸関連疾患の関係について、今後の研究の進歩が期待される。

### 痛風の主要原因遺伝子ABCG2

前項において、血清尿酸値と関連する遺伝子としてABCG2をあげた。成人発症の痛風をきた

す主要な原因遺伝子としてこの遺伝子が最近報告された<sup>9)</sup>ことから、この項では痛風の発症におけるABCG2遺伝子の関与について述べる。

輸送体ABCG2は、別名BCRP(breast cancer resistance protein)と呼ばれるように、抗がん剤などの外因性物質を細胞から排出し、薬剤耐性を示す一因となることはよく知られていたが、内因性物質(ヒトの生体内に存在する物質)としては、ポルフィリンなどを除いては知られていなかった。

この輸送体ABCG2が高容量性の尿酸排泄輸送体であり、遺伝子ABCG2における輸送機能を低下させる変異が痛風と関連していることを、筆者ら<sup>9)</sup>とWoodwardら<sup>9)</sup>が個別に報告したことについてはすでに述べた。

筆者ら<sup>9)</sup>はさらに、遺伝子ABCG2において「Q126X」および「Q141K」と呼ばれる2種類のSNPの組み合わせが痛風の発症に重要であることを見出した。なお、「Q126X」とは「遺伝子ABCG2において、グルタミン(Q)に対応する126番目のコドンが終止コドン(X)に」、 「Q141K」とは「グ