

創始者効果(Founder effect)



少数の個体(=創始者)たちが、元の集団から分かれて新たな孤立した地域に進出したときに、その地域での創始者になること。元の集団に比べ、遺伝子プールが著しく減少し、その結果として、元の集団と遺伝子レベルでも表現型においても異なった集団になる。

なぜ日本人にG774Aの頻度が高いのか？

- 大陸において、2500年~3000年前頃に遺伝子SLC22A12に変異G774Aが起こり、縄文・弥生時代に日本へ渡ってきた。
- 日本人の集団は大きくなかったため、創始者効果と遺伝的浮動により、日本人にG774Aがある一定の比率で定着した。そのため、日本人に腎性低尿酸血症が多い。

Ichida et al. Clin Genet 74, 2008

1 尿酸動態について

2 URAT1 腎性低尿酸血症

3 GLUT9 腎性低尿酸血症

4 ABCG2 高尿酸血症

5 その他

Genome-wide association study (GWAS)による血清尿酸値に関する報告

1. 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* 2007, 3: e194.
2. Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al.: Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet* 2008, 82:139-149.
3. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al.: Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 2008, 372:1953-1961.
4. Doring A, Gieger C, Mehta D, et al.: SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008, 40:430-436.
5. 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* 2008, 58:2874-2881.
6. 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* 2008, 40: 437-442.
7. 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* 2009, 5:e1000504.
8. Zemunik T, Boban M, Lauc G, et al.: Genome-wide association study of biochemical traits in Korcula Island, Croatia. *Croat Med J* 2009, 50:23-33.
9. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al.: Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* 42(3) 210-5 2010.
10. van der Harst, Bakker S, de Boer R, et al.: Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 19(2) 387-95 2010.

GWASにより報告された尿酸関連遺伝子

1. SLC22A12 (URAT1)
2. SLC2A9 (GLUT9)
3. ABCG2 (breast cancer resistance protein: BCRP)
4. SLC22A11 (OAT4)
5. SLC17A1 (NPT1), SLC17A 3 and SLC17A4
6. PDZK1 (PDZ domain containing 1)
7. SLC16A9 (MCT9)
8. LRRC16A (CARMIL) and SCGN
9. GKRP (glucokinase regulatory protein)
10. LRP2 (lipoprotein receptor related protein-2, megalin)

GLUT9による尿酸輸送の報告

The *GLUT9* Gene Is Associated with Serum Uric Acid Levels in Sardinia and Chianti Cohorts

Sigangui Li^{1*}, Serena Sanna^{2*}, Andrea Mochiz², Fabio Busonero², Gianluca Usala², Antonella Mafai², Sandra Lai², Mariano Dei², Marco Orru², Giuseppe Albu², Stefania Bandinelli², David Schlessinger³, Edward Lakatta⁴, Angelo Scuteri^{4,5}, Samer S. Najjar⁶, Jack Guralnik⁶, Silvia Naitza², Laura Crisponi², Antonio Cao², Gonzalo Abecasis⁷, Lutji Ferrucci⁸, Manuella Uda², Wei-Min Chen⁷, Ramalrah Nagaraja^{1*}

1 Laboratory of Genetics, National Institute on Aging, Baltimore, Maryland, United States of America; 2 Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Cagliari, Italy; 3 Geriatric Rehabilitation Unit, Azienda Sanitaria Firenze, Florence, Italy; 4 Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, Baltimore, Maryland, United States of America; 5 Unità Operativa Geriatria, Istituto Nazionale Ricovero e Cura Anciani, Rome, Italy; 6 Laboratory of Epidemiology, Demography and Biometry, National Institute on Aging, Bethesda, Maryland, United States of America; 7 Center for Statistical Genetics, Department of Biostatistics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States of America; 8 Clinical Research Branch, National Institute on Aging, Baltimore, Maryland, United States of America

Plos Genetics, November 2007

SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects

Angela Döring^{1,10}, Christian Gieger^{1,2,10}, Divya Mehta³, Henning Gohlke¹, Holger Prokisch^{3,4}, Stefan Coassin⁵, Guido Fischer¹, Kathleen Henke⁶, Norman Klopp^{1,2}, Florian Kronenberg⁵, Bernhard Paulweber⁷, Arne Pfeufer^{3,4}, Dieter Rosskopf⁶, Henry Völzke⁸, Thomas Illig¹, Thomas Meitinger^{3,4}, H-Erik Wichmann^{1,2} & Christa Meisinger^{1,9}

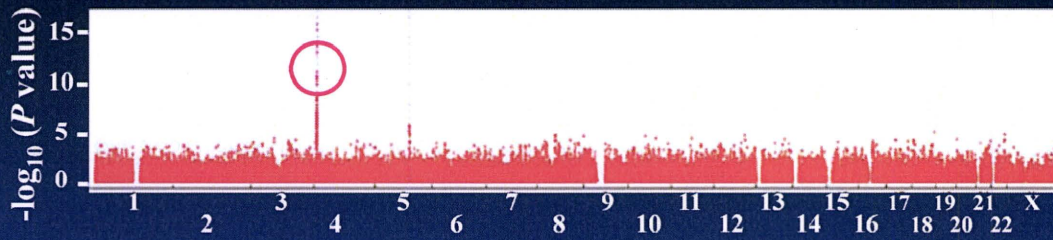
Nature Genetics, March 2008

SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout

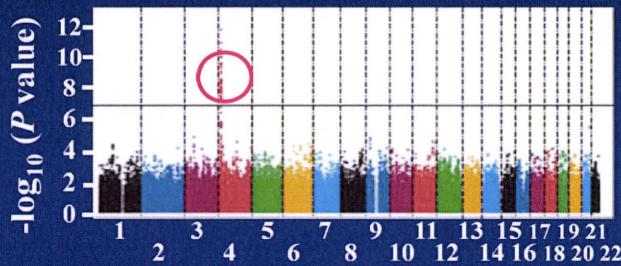
Veronique Vitart^{1,14}, Igor Rudan^{2,3,14}, Caroline Hayward^{1,14}, Nicola K Gray^{1,12}, James Floyd⁴, Colin NA Palmer⁵, Sara A Knott⁴, Ivana Kolcik⁶, Ozren Polasek^{2,6}, Juergen Graessler⁷, James F Wilson², Anthony Marinaki⁸, Philip L Riches⁹, Xinhua Shu¹, Branka Janicijevic¹¹, Nina Smolej-Narancic¹¹, Barbara Gorgoni¹², Joanne Morgan¹, Susan Campbell¹¹, Zrinka Biloglav⁶, Lovorka Barac-Lauc¹¹, Marijana Pericic¹¹, Irena Martinovic Klarić¹¹, Lina Zgaga⁶, Tatjana Skaric Juric¹¹, Sarah H Wild¹³, William A Richardson¹, Peter Hohenstein¹, Charley H Kimber¹, Albert Tenesa¹⁰, Louise A Donnelly⁵, Lynette D Fairbanks⁹, Martin Aringer⁷, Paul M McKeigue⁷, Stuart H Rakston⁹, Andrew D Morris¹¹, Pavao Rudan¹¹, Nicholas D Hastie¹, Harry Campbell² & Alan F Wright¹

Nature Genetics, March 2008

Genome-Wide Association Scan Results



Li et al. PLoS Genetics 2007



Doring et al. Nature Genet 2008

GLUT family

Class I

GLUT1	SLC2A1
GLUT2	SLC2A2
GLUT3	SLC2A3
GLUT4	SLC2A4

Classes II

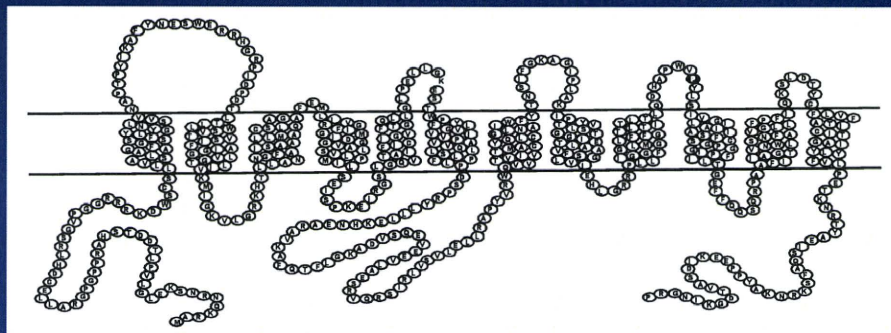
GLUT5	SLC2A5
GLUT7	SLC2A7
GLUT 9	SLC2A9
GLUT 11	SLC2A11

Liver, Kidney

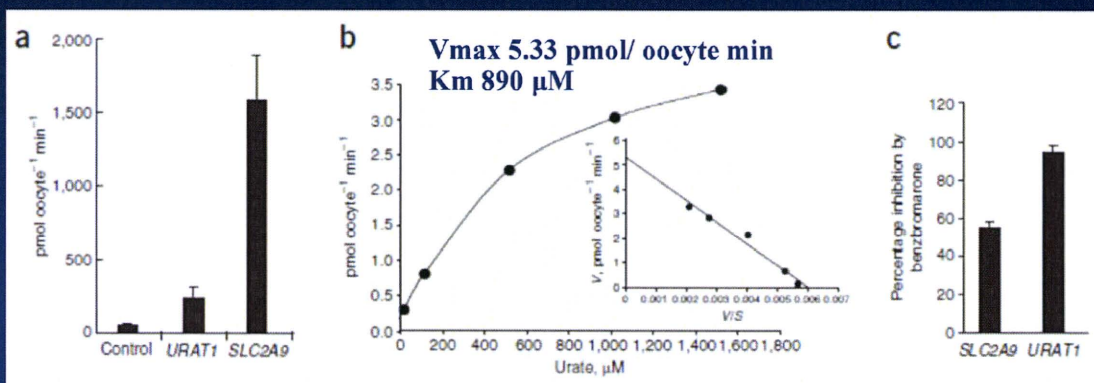
Class III

GLUT6	SLC2A6
GLUT8	SLC2A8
GLUT10	SLC2A10
GLUT12	SLC2A12
HMIT	SLC2A13
(H ⁺ /myoinositol transporter)	

GLUT9遺伝子(*SLC2A9*)とGLUT9の構造



GLUT9による尿酸輸送



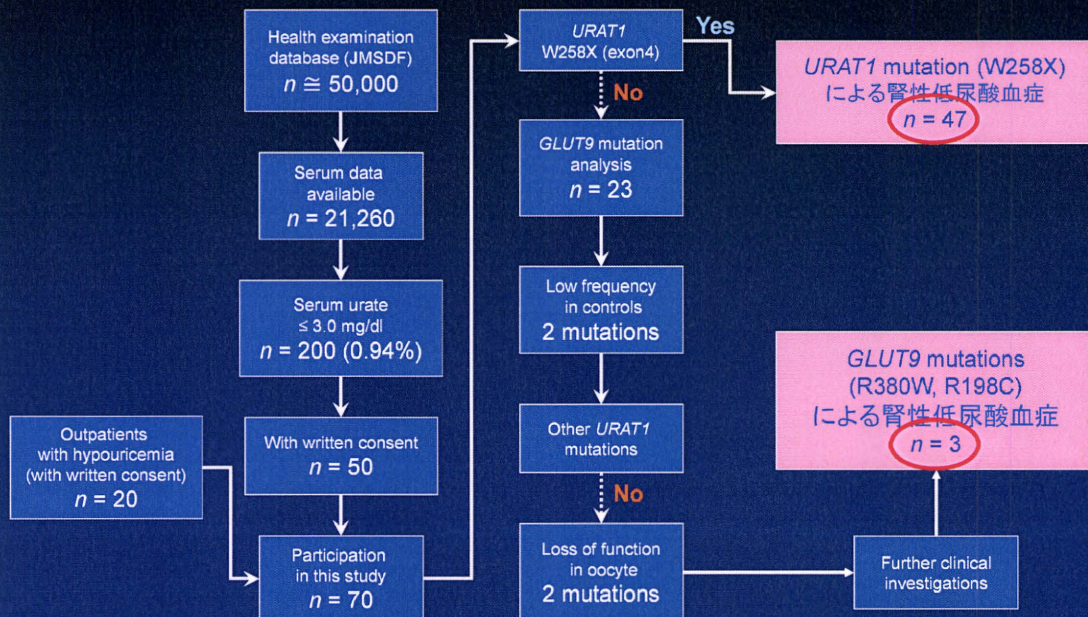
Vitart et al. Nature Genet 2008

GLUT9の基質特異性 (Cis)

Substrates (1mM)	Uptake (% of control)	Substrates (1mM)	Uptake (% of control)
Control (no inhibitor)	100.0 ± 5.4	Sulfinpyrazone	78.6 ± 6.0 *
Urate	19.3 ± 1.1 ***	Losartan	36.9 ± 1.5 ***
D-Fructose	102.1 ± 7.0	Valsartan	108.5 ± 6.4
D-Glucose	105.1 ± 7.4	Captopril	110.9 ± 2.8
Lactate	91.8 ± 7.3	<i>para</i> -Aminohippurate	96.5 ± 8.4
Nicotinate	99.2 ± 4.6	Estrone sulfate	79.5 ± 7.3 *
Orotate	113.1 ± 5.7	Furosemide	104.5 ± 5.0
Acetoacetate	95.2 ± 5.9	Bumetanide	88.6 ± 4.3
β -Hydroxybutyrate	100.6 ± 11.0	Hydrochlorothiazide	97.3 ± 9.5
Succinate	97.2 ± 5.4	Penicillin G	109.7 ± 4.1
Probenecid	46.1 ± 3.3 ***	Tetracycline	134.7 ± 4.0
Benzbromarone (50 μ M)	31.6 ± 2.7 ***	Salicylate	89.9 ± 5.7
Pyrazinoate (PZA)	102.9 ± 7.7	Indomethacin	17.7 ± 0.8 ***
Pyrazinamide	90.5 ± 8.9	Ibuprofen	110.5 ± 19.5
Pyrazine	106.2 ± 7.1	Naproxen	83.6 ± 3.6 *
Allopurinol	99.3 ± 3.2	Methotrexate	110.3 ± 6.6
Oxypurinol	41.2 ± 1.0 ***	Ascorbate	123.6 ± 5.3
Xanthine	90.1 ± 4.7	DIDS	95.9 ± 9.3
2-pyrazinecarboxylate	116.0 ± 4.4	TEA	107.7 ± 6.4
2,3-Pyrazinedicarboxylate	112.2 ± 4.3	Choline chloride	124.6 ± 5.8
Phenylbutazone	71.7 ± 9.8 **		

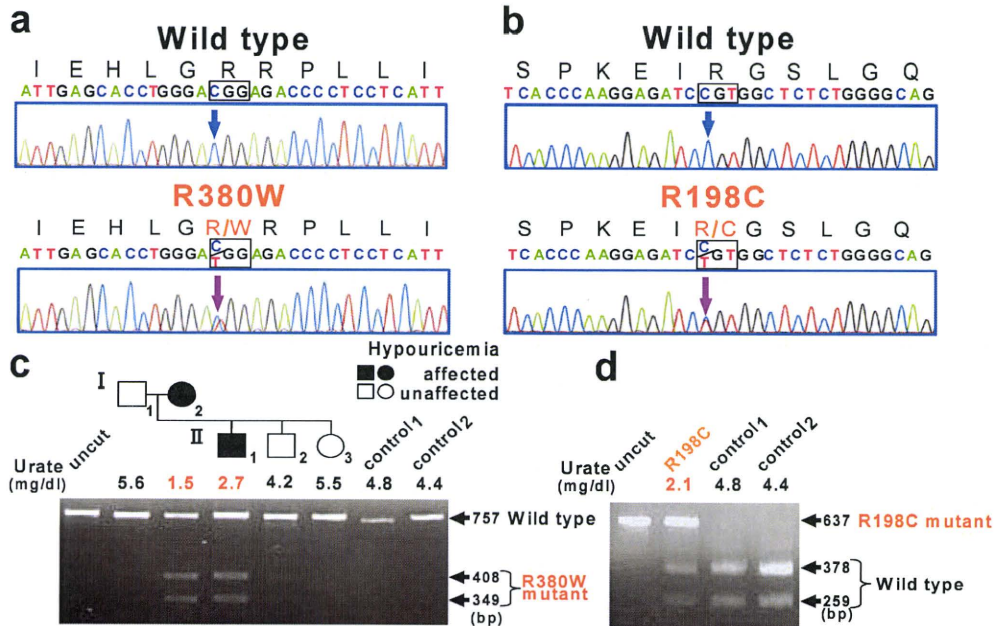
Anzai N et al. J Biol Chem 2008

海上自衛隊の大規模健康診断を活用した 低尿酸血症の臨床遺伝学的解析のフローチャート



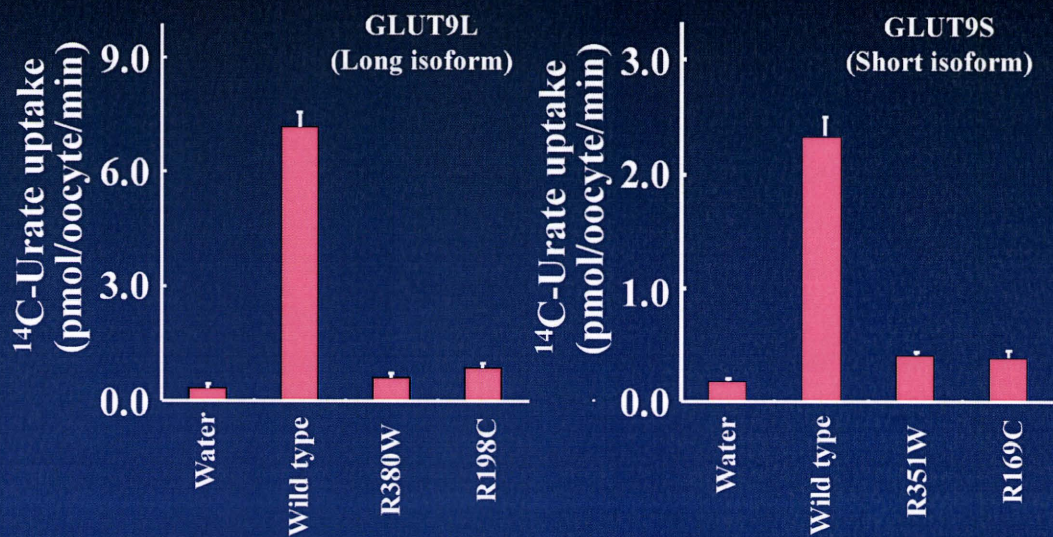
Matsuo et al. Am J Hum Genet 2008

低尿酸血症におけるGLUT9変異の同定



(Matsuo H, et al. Am. J. Hum. Genet. 2008, Dec)

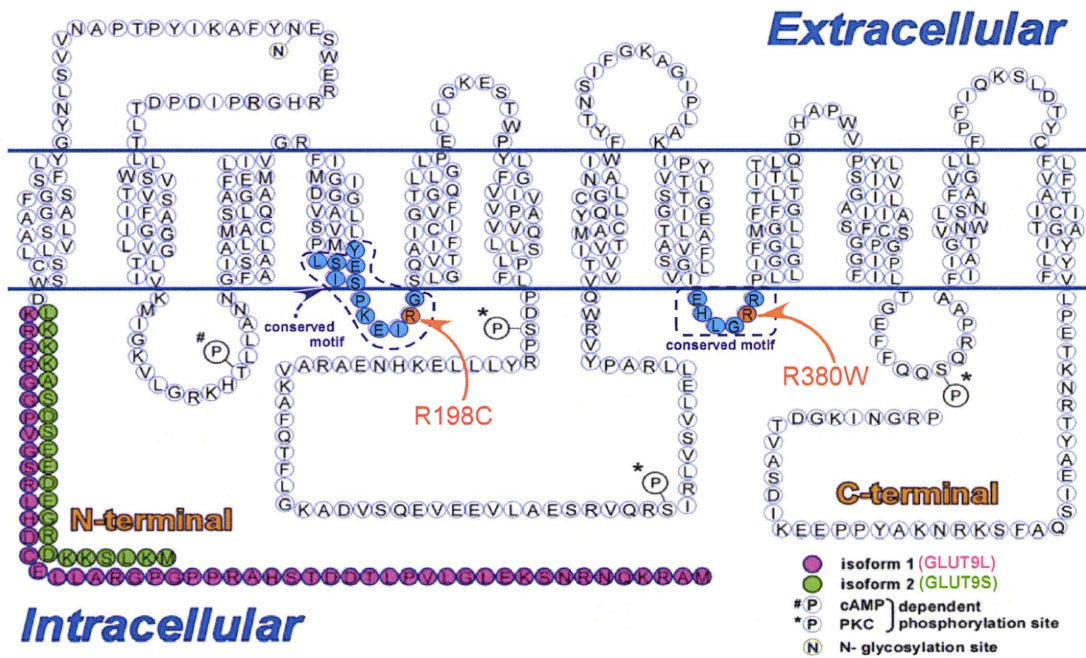
GLUT9と変異体の尿酸輸送



Matsuo et al. Am J Hum Genet 2008

痛風研修会ランチョンセミナー(東京) 平成22年9月12日

GLUT9 mutations in conserved motifs

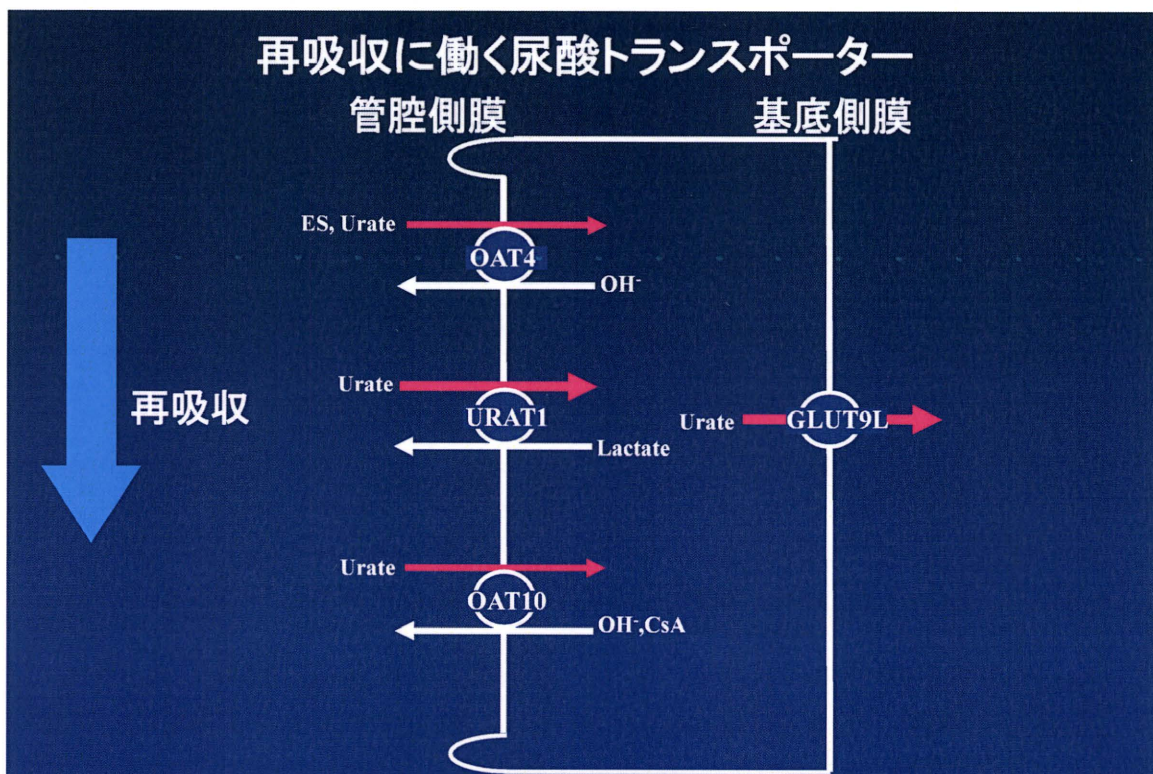


腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は、尿酸排泄亢進により起こる先天性の低尿酸血症であり、尿細管における尿酸のトランスポーターの異常が原因である。日本人に多いのは、URAT1の変異G774Aが日本人に多いためである。

臨床上的特徴として、運動後急性腎不全や尿路結石の合併が多い。さらに腎性低尿酸血症は、pyrazinamide、probenecid等の尿酸排泄に影響を及ぼす薬物により、いくつかのsubtypeに分類されてきた。

現在、責任遺伝子としてURAT1とGLUT9が明らかにされている。



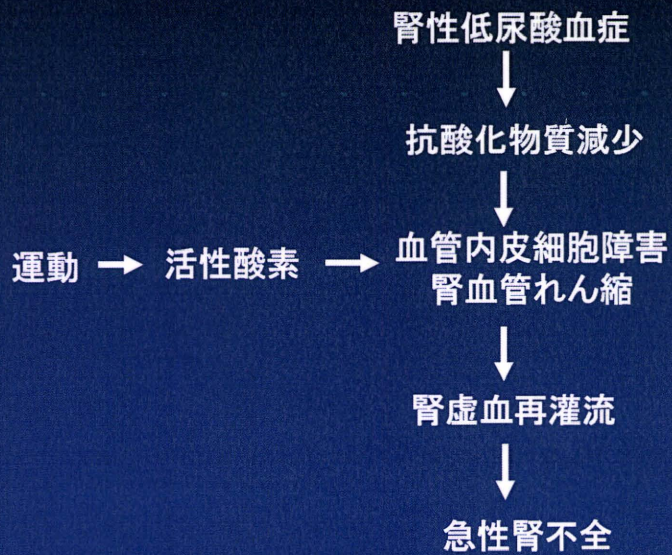
運動後急性腎不全は、
腎性低尿酸血症によるかトランスポーター異常によるか？

GLUT9欠損症にも運動後急性腎不全が認められた。

Dinour D, et al: Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia.
J Am Soc Nephrol 21:64-72, 2010

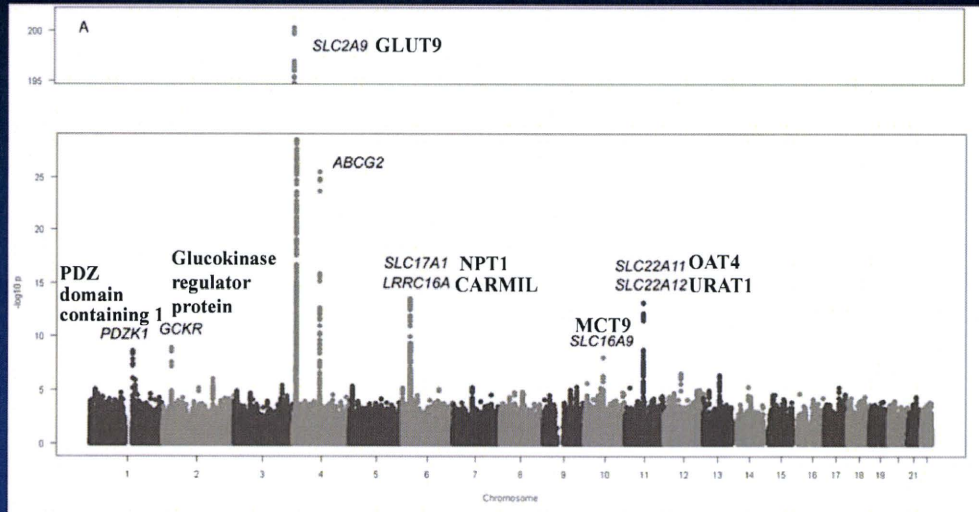
運動後急性腎不全は、腎性低尿酸血症という病態により
起こりやすい。

腎性低尿酸血症における運動後急性腎不全の発症機序



- 1 尿酸動態について
- 2 URAT1 腎性低尿酸血症
- 3 GLUT9 腎性低尿酸血症
- 4 ABCG2 高尿酸血症
- 5 その他

Genome-Wide Association Scan Results

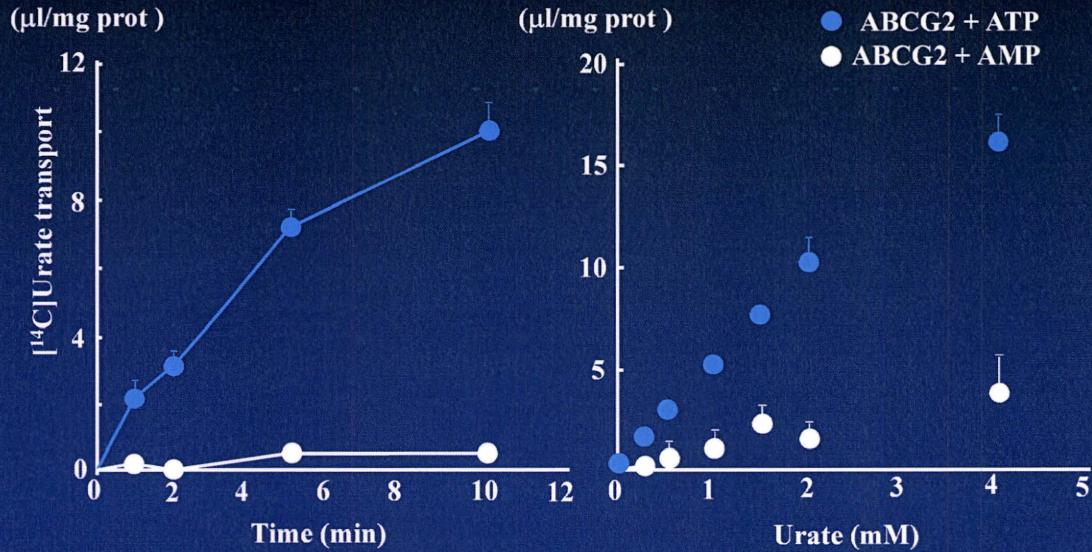


Kolz M et al. PLoS Genetics 2009

ABCG2 (breast cancer resistance protein: BCRP)

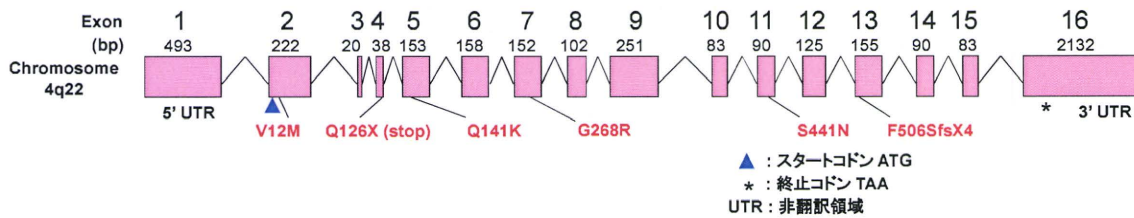
- ABCトランスポーターの一つで、ATP結合カセット(ATP-Binding Cassette)と呼ばれる共通配列を有し、ATPを利用して物質の能動輸送を行う。
- このABCトランスポーターは、細胞の内から外へ物質を汲み出す排泄ポンプとして働く。
- ABCG2の遺伝子は、当初BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)として薬剤耐性の乳がん細胞からクローニングされた。
- 小腸、肝臓、腎尿細管等の頂側(apical)膜に発現し、有機アニオン系化合物の排泄を行う。

ABCG2による尿酸輸送



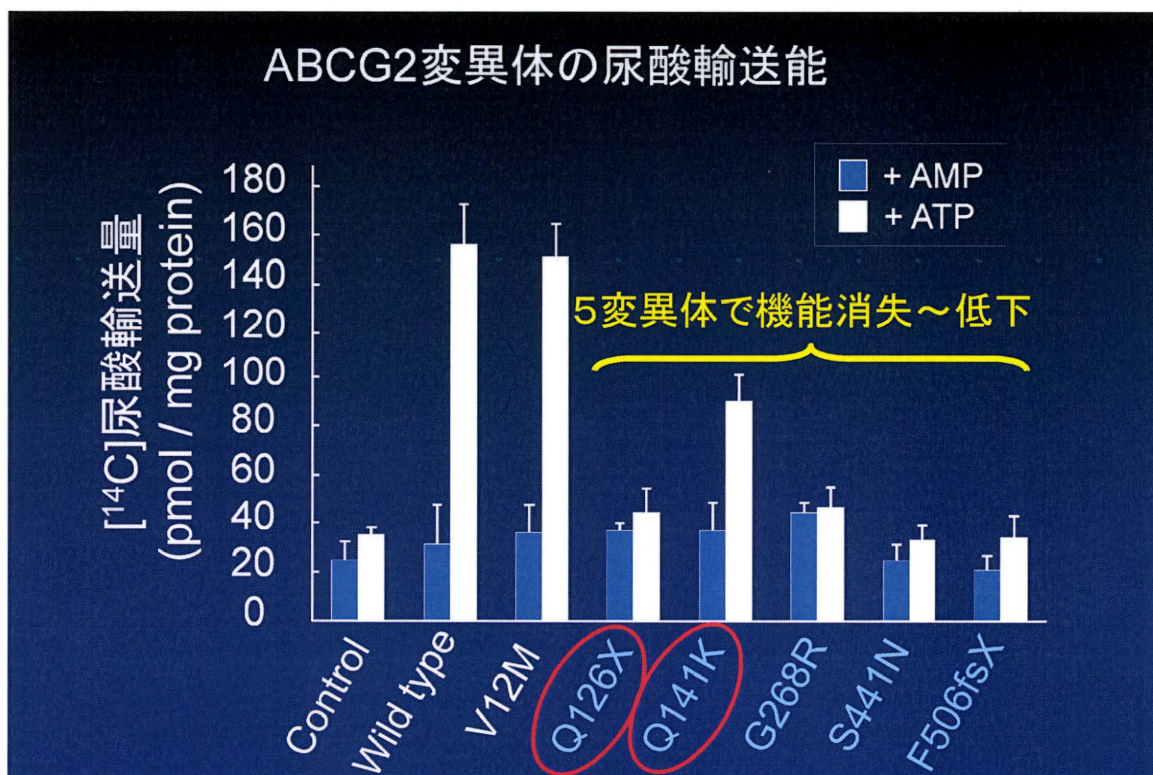
Matsuo et al. Science TM, 2009.

ヒトABCG2 遺伝子のゲノム構造と変異部位



90名の高尿酸血症の症例について、
ABCG2遺伝子の全コーディング領域をシーケンスした。

ABCG2変異体の尿酸輸送能



日本人におけるABCG2遺伝子におけるSNPs頻度

SNPs	MAF
1. V12M	0.192
2. S13L	0.003
3. Q126X	0.028
4. Q141K	0.319
5. R160Q	0.003
6. G354R	0.003
7. F431L	0.003
8. S441N	0.003
9. F489L	0.008
10. F506SfsX4	0.003
11. R575X	0.003

Maekawa K et al. Drug Metab Pharmacokinet 2006.

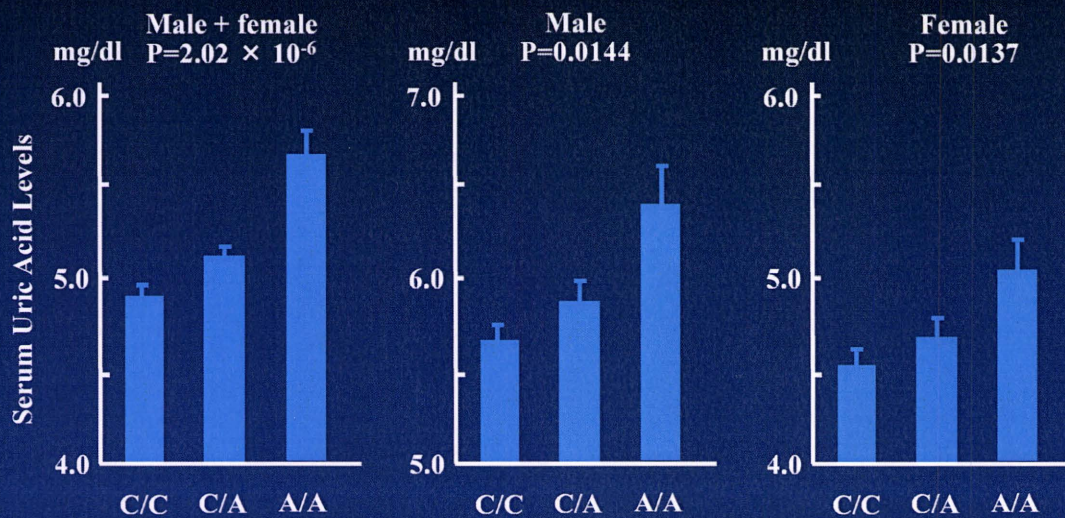
ABCG2機能低下と痛風の発症リスク

Estimated transport	Genotype		Number		P-value	OR*	95% CI*
	Q126X	Q141K	Gout	Control			
≤ 1/4 function	T/T	C/C	16	8	3.39 × 10 ⁻²¹	25.8	10.3-64.6
	T/C	A/C					
1/2 function	T/C	C/C	37	110	2.23 × 10 ⁻⁹	4.34	2.61-7.24
	C/C	A/A					
3/4 function	C/C	A/C	72	308	2.29 × 10 ⁻⁷	3.02	1.96-4.65
full function	C/C	C/C	34	439			

*OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

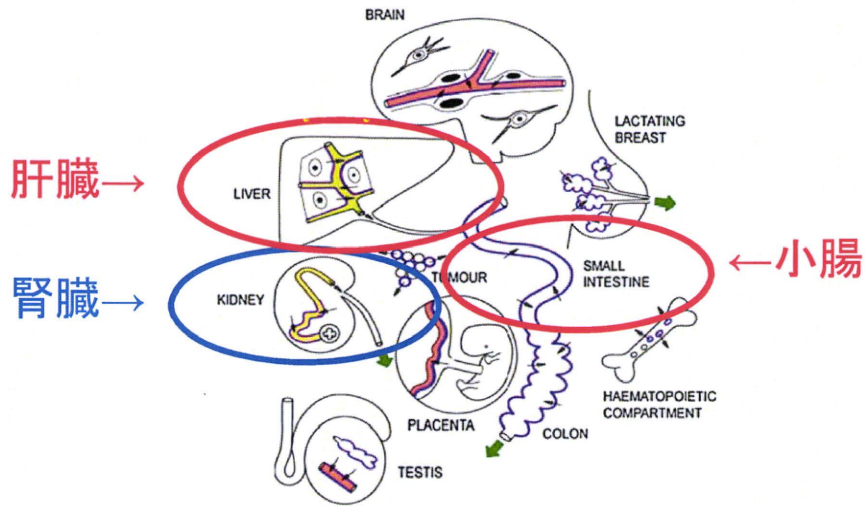
⇒ ABCG2の機能が低下すると
3.02倍以上(最大25.8倍)の発症リスク

739人の健常日本人におけるABCG2遺伝子のSNP(Q141K)と血清尿酸値のQTL(量的形質座位)解析



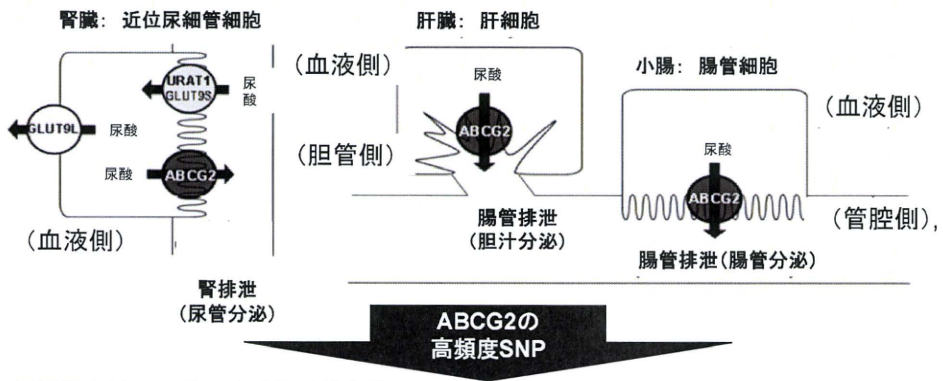
→ ABCG2の機能低下型SNPがあると血清尿酸値が上昇する！

尿酸トランスポーター-ABCG2の体内分布

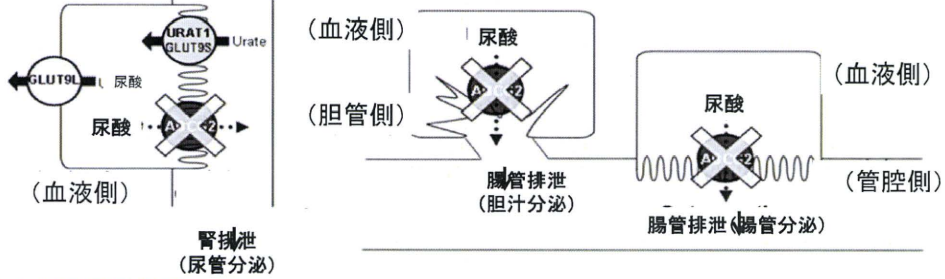


Vlaming et al., Adv Drug Deliv Rev (2009)

生理的尿酸排泄モデル(正常尿酸値)



尿酸排泄低下モデル(血清尿酸値高値)



腎と腸管における尿酸排泄モデル

1 尿酸動態について

2 URAT1 腎性低尿酸血症

3 GLUT9 腎性低尿酸血症

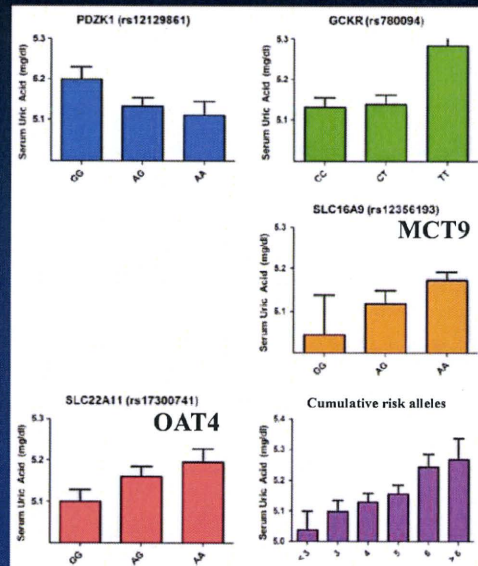
4 ABCG2 高尿酸血症

5 その他

GWASにより報告された血清尿酸値に関連する遺伝子

- 1. SLC22A12 (URAT1)**
- 2. SLC2A9 (GLUT9)**
- 3. ABCG2 (breast cancer resistance protein: BCRP)**
- 4. SLC22A11 (OAT4)**
- 5. SLC17A1 (NPT1), SLC17A 3 (NPT4), and SLC17A4**
- 6. PDZK1 (PDZ domain containing 1)**
- 7. SLC16A9 (MCT9: monocarboxylic acid transporter 9)**
- 8. LRRC16A (CARMIL) and SCGN**
- 9. GKR1 (glucokinase regulatory protein)**
- 10. LRP2 (lipoprotein receptor related protein-2, megalin)**

PDZK1、GCKR、LRRC16A、MCT9とOAT4の 遺伝子型による血清尿酸値



van der Harst et al. Hum Mol Genet 2010.

NPT4に関する報告

JBC Papers in Press. Published on September 1, 2010 as Manuscript M110.121301
The latest version is at <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M110.121301>

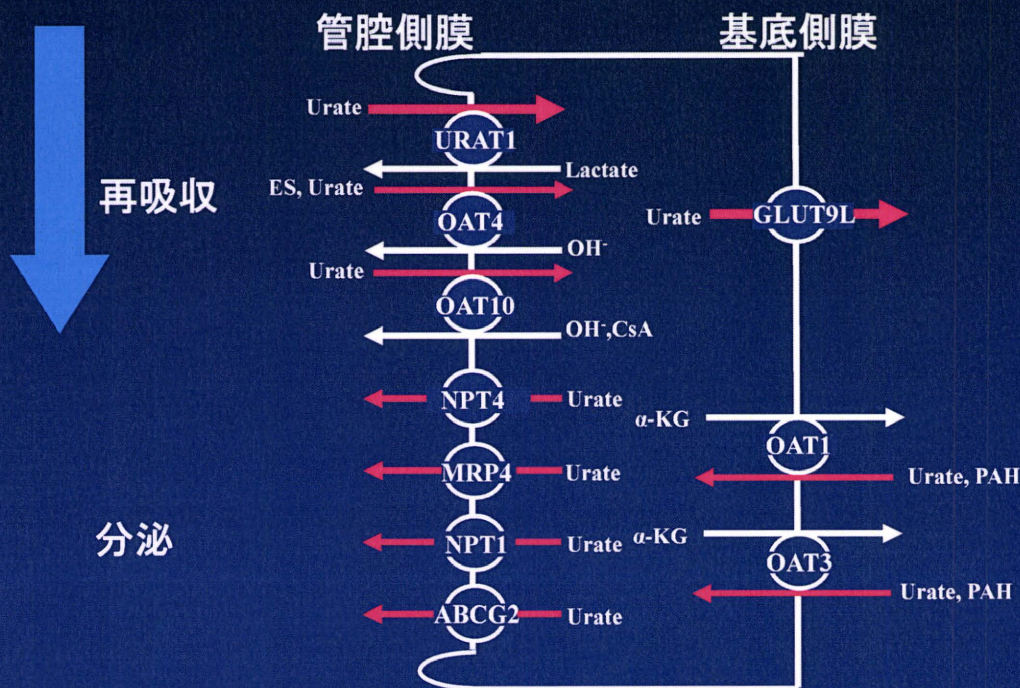
HUMAN SODIUM-PHOSPHATE TRANSPORTER 4 (hNPT4/*SLC17A3*) AS A COMMON RENAL SECRETORY PATHWAY FOR DRUGS AND URATE

Promsuk Jutabha^{†,1}, Naohiko Anzal^{†,1,2}, Kenichiro Kitamura[§], Atsuo Taniguchi[†], Shuji Kaneko[†], Kunimasa Yan^{‡‡}, Hideomi Yamada[†], Hidetaka Shimada^{§§}, Toru Kimura[‡], Tomohisa Katada[‡], Toshiyuki Fukutomi[‡], Kimio Tomita[§], Wako Urano[†], Hisashi Yamanaka[†], George Seki[†], Toshiro Fujita[†], Yoshinori Moriyama^{***}, Akira Yamada^{‡‡‡}, Shunya Uchida^{***}, Michael F. Wempe^{††}, Hitoshi Endou^{‡,¶}, Hiroyuki Sakurai[‡]

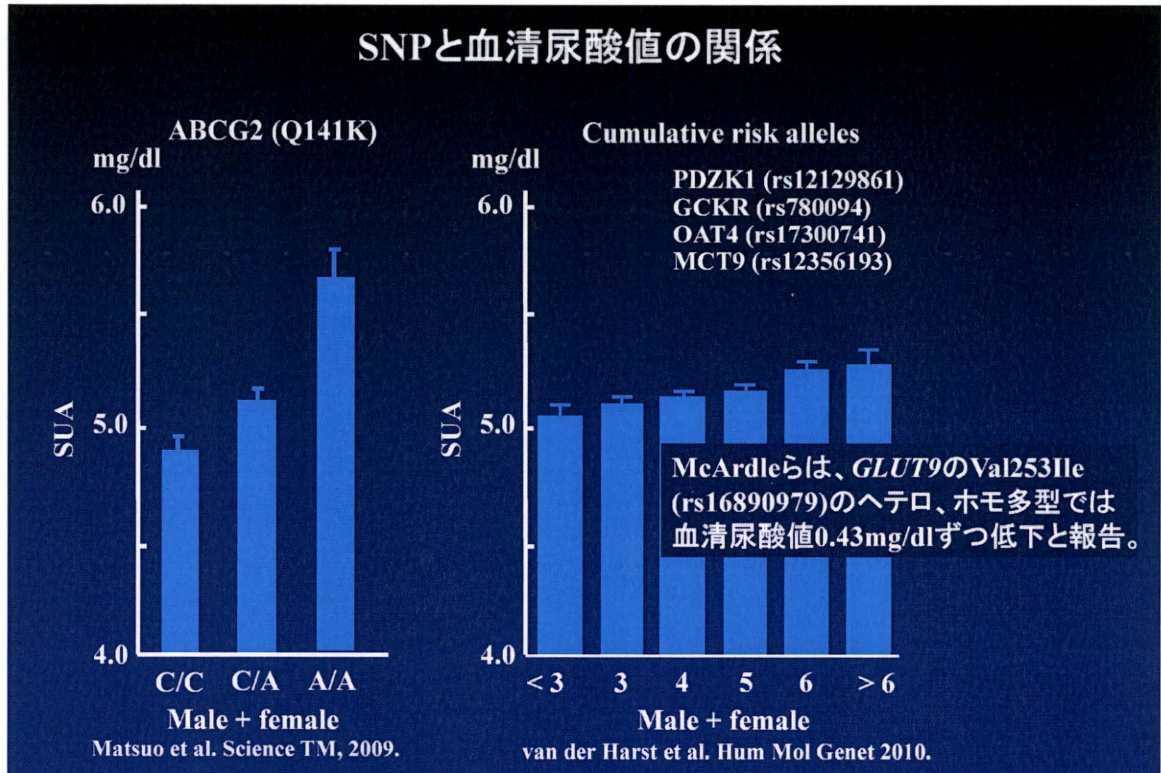
血清尿酸値に関連する遺伝子

1. SLC22A12 (URAT1)
2. SLC2A9 (GLUT9)
3. ABCG2 (breast cancer resistance protein: BCRP)
4. SLC22A11 (OAT4)
5. SLC17A1 (NPT1), SLC17A3 (NPT4), and SLC17A4
6. PDZK1 (PDZ domain containing 1)
7. SLC16A9 (MCT9: monocarboxylic acid transporter 9)
8. LRRC16A (CARMIL) and SCGN
9. GKR1 (glucokinase regulatory protein)
10. LRP2 (lipoprotein receptor related protein-2, megalin)

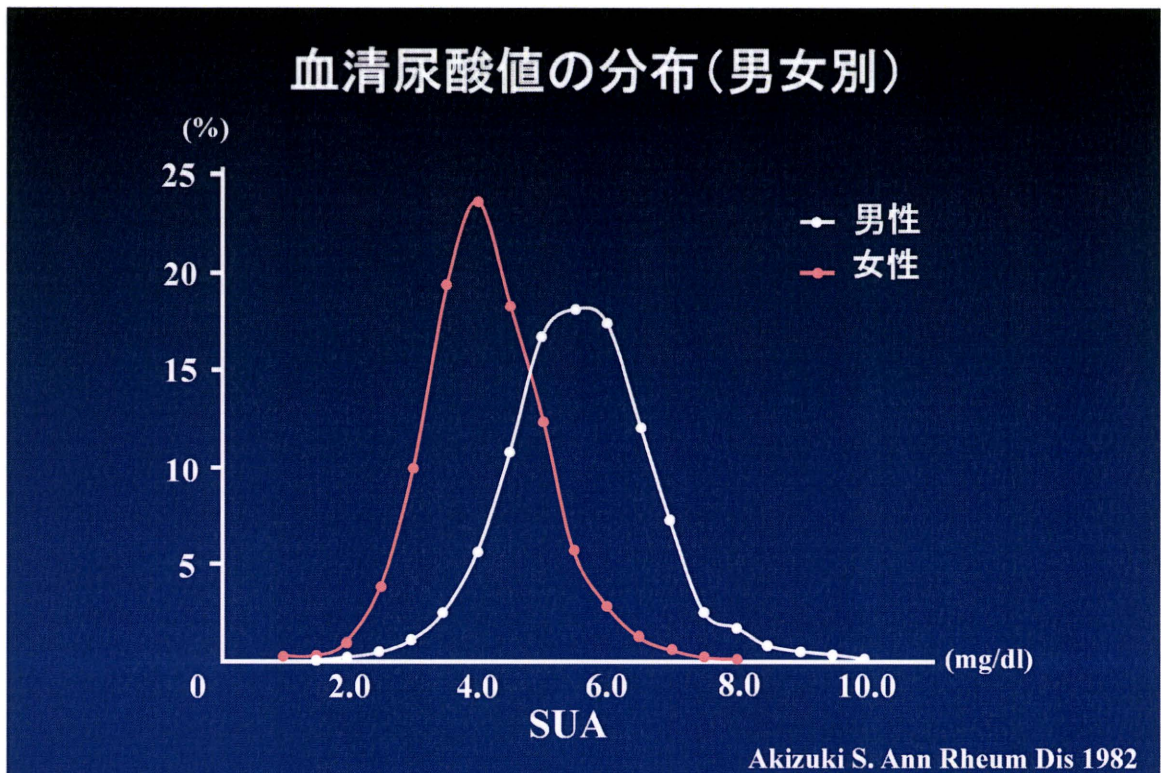
近位尿細管における尿酸トランスポーター



SNPと血清尿酸値の関係



血清尿酸値の分布(男女別)



まとめ

1. 腎臓における尿酸の再吸収には、SLC22A12 (URAT1)とSLC2A9 (GLUT9)が主に関与し、欠損により腎性低尿酸血症を来す。
2. 尿酸の分泌にはABCG2が関与し、機能低下により著しく高尿酸血症・痛風の発症頻度は上昇する。
3. 血清尿酸値における尿酸トランスポーターの遺伝的関与は、小さくはない。