

201128232A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 腎性低尿酸血症の全国の実態把握

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 四ノ宮 成祥

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 腎性低尿酸血症の全国的実態把握

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 四ノ宮 成祥

平成 24 (2012) 年 5 月

# 目次

構成員名簿

総括研究報告

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行物・別刷

講演会・学会発表

構成員名簿（平成 23 年度） 腎性低尿酸血症の全国の実態把握研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	四ノ宮成祥	防衛医科大学校 分子生体制御学講座	教 授
研 究 分 担 者	松尾洋孝	防衛医科大学校 分子生体制御学講座	講 師
	池脇克則	防衛医科大学校 内科学講座	教 授
	高田龍平	東京大学医学部附属病院 薬剤部	助 教
	市田公美	東京薬科大学 病態生理学講座	教 授
	中村好宏	防衛医科大学校 数学研究室	准教授
研 究 協 力 者	細谷龍男	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科学講座	教 授
	山本 健	九州大学 生体防御医学研究所	准教授
	浜島信之	名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学	教 授
	角谷 寛	京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター	准教授
	金井好克	大阪大学 医学系研究科	教 授
	鈴木洋史	東京大学医学部附属病院 薬剤部	教 授
	野々山恵章	防衛医科大学校 小児科学講座	教 授
	野出孝一	佐賀大学 循環器内科学	教 授

# 平成 23 年度総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

### 腎性低尿酸血症の全国的実態把握

研究代表者 四ノ宮 成祥（防衛医科大学校・分子生体制御学講座・教授）

#### 研究要旨

腎性低尿酸血症は、尿酸トランスポーター病（尿酸輸送体病）の一つであり、遺伝子変異による腎臓の近位尿細管細胞における尿酸の再吸収機能不全に起因する。本疾患そのものによる自覚症状はないが、合併症として尿路結石、および重篤な運動後急性腎不全を引き起こす。しかし、自覚症状のない希少疾患であるがゆえに、病名の認知度は低く、重篤な運動後急性腎不全を認めた場合にも診断や治療の遅れを認める例がある。多くの場合、合併症を含めて適切に診断や治療がなされていないのが現状である。そのため、本疾患の分子病態を明らかにして合併症の効果的な予防法を確立するとともに、本疾患に関する医学的知識の普及・啓発を図る必要性が指摘されている。

我々はこれまでに、腎性低尿酸血症の2つの病因遺伝子の同定に成功している。すなわち、尿酸再吸収輸送体をコードする遺伝子である Urate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子 (Enomoto et al., *Nature*, 2002)、および Glucose transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) 遺伝子 (Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008) である。これらの研究成果をもとに、*URAT1* 遺伝子をとするものは腎性低尿酸血症1型 (MIM 220150)、*GLUT9* 遺伝子を原因とするものは腎性低尿酸血症2型 (MIM 612076) と呼称されるようになった。さらに、我々の研究により、1型・2型以外の存在、すなわち3型の存在が明らかとなってきた。

これまでの研究実施期間を通して、複数の大規模健康診断のサンプルセットを利用し約2万人の健康診断データベースを活用できる体制を整えるとともに、約5千人の健診サンプルの収集と解析を終え、尿酸輸送体遺伝子についての重要な変異や多型の頻度解析を実施した。さらに、関連学会員へのアンケート調査を実施して、運動後急性腎不全などの合併症の頻度の実態把握に努めた。腎性低尿酸血症の病因遺伝子解析により、低尿酸血症のみならず、高尿酸血症や痛風の有望な治療標的分子の病態生理学的意義も明らかとなり、尿酸関連疾患の診断や治療に資する成果が得られた。

本研究により、これまでは十分に検討されてこなかった腎性低尿酸血症の臨床データや1型と2型の鑑別法の検討、保因者数の検討、合併症を含む腎性低尿酸血症の実態把握などが可能となった。診断基準などの確立のみならず、医療従事者や患者への効果的な啓蒙を通じて、本疾患の重篤な合併症である運動後急性腎不全の効果的な予防法の開発が期待できる。

## 研究分担者

松尾洋孝 防衛医科大学校 講師  
池脇克則 防衛医科大学校 教授  
高田龍平 東京大学 助教  
市田公美 東京薬科大学 教授  
(東京慈恵会医科大学 講師)  
中村好宏 防衛医科大学校 准教授

## 研究協力者

細谷龍男 東京慈恵会医科大学 教授  
山本 健 九州大学 准教授  
浜島信之 名古屋大学 教授  
角谷 寛 京都大学 准教授  
金井好克 大阪大学 教授  
鈴木洋史 東京大学 教授  
野々山恵章 防衛医科大学校 教授  
野出孝一 佐賀大学 教授

## A. 研究目的

本研究の目的は、複数の大規模な健康診断における臨床情報の収集を行うとともに、希少な腎性低尿酸血症症例を全国規模で調査することにより、本疾患についての基礎的データの蓄積を図り、臨床的妥当性をもった診断基準を確立することにある。

腎性低尿酸血症は、尿酸トランスポーター病（尿酸輸送体病）の一つと位置づけられる。すなわち、遺伝子変異に起因する腎臓の近位尿細管細胞における尿酸の再吸収機能不全が疾患の本態である。本疾患そのものによる自覚症状はなく、健診などで偶然発見されることも多い。本症の最大の問題は、QOL（生活の質）に直接影響を及ぼす重篤な合併症を引き起こすこと

である。合併症の例として、運動を行った後の急性腎不全（運動後急性腎不全）や、尿中への尿酸排泄の亢進に起因する尿路結石があり、これらの合併症を起こしてから腎性低尿酸血症が診断されることも珍しくはない。しかし、希少な本疾患の病名の認知度は、生活習慣病として有名な高尿酸血症と比較し非常に低く、診断の遅れからこれらの合併症を繰り返し、そのたびに透析の導入を余儀なくされるなど、患者本人や周囲、また医療費に及ぼす影響は少なくない。認知度の低さから、患者数をはじめとする疾患の正確な実態は把握されておらず、多くの例で合併症を含めて適切に診断、治療がなされていないのが現状である。

我々のこれまでの研究により、腎性低尿酸血症を引き起こす尿酸輸送体の遺伝子が次第に明らかになってきている。すなわち、尿酸再吸収輸送体をコードする遺伝子である *URAT1* 遺伝子の同定 (Enomoto et al., *Nature*, 2002; 417: 447-452)、および *GLUT9* 遺伝子の同定 (Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008; 83: 744-51) である。これらの研究成果をもとに、*URAT1* 遺伝子を原因とする腎性低尿酸血症に腎性低尿酸血症 1 型 (MIM 220150)、*GLUT9* 遺伝子を原因とする腎性低尿酸血症に腎性低尿酸血症 2 型 (MIM 612076) という名称が付与された (表 1)。1 型よりさらに頻度の低い 2 型の病因遺伝子 *GLUT9* の同定の際には、このような希少疾患の病因遺伝子を検索するために、2 万人以上の自衛隊

表 1 腎性低尿酸血症を含む尿酸輸送体異常症とその病因遺伝子

尿酸トランスポーター	遺伝子座位	生理機能(尿酸輸送)	トランスポーター機能不全による尿酸代謝関連疾患
URAT1/SLC22A12	11q13	腎近位尿細管における尿酸再吸収	腎性低尿酸血症1型 (RHUC1, renal hypouricemia type 1)
GLUT9/SLC2A9	4p16-p15.3	腎近位尿細管における尿酸再吸収	腎性低尿酸血症2型 (RHUC2, renal hypouricemia type 2)
未同定	—	—	腎性低尿酸血症3型? (RHUC3, renal hypouricemia type 3?)
ABCG2/BCRP	4q22	尿酸排泄	痛風 (gout)*

松尾洋孝ら. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌. 145-154, 2012. (文献 39) より引用。

員を対象とした大規模健康診断データベースを活用した低尿酸血症の症例のスクリーニングを行ったことが、病因遺伝子や分子機構の解明につながった。

そして現在、我々の解析によって、1型にも2型にも属さない3型も存在することが分かっており、それぞれにおける分子機構の解明とそれに基づく予防法の開発が必要とされている。

以上に述べたように、我々は、腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子を世界に先駆けて同定し、さらに、国内外でも有数の低尿酸血症の症例数を誇っている。また、抽出された遺伝子変異の病態生理学的な評価に必要な、尿酸輸送機能の解析についても、共同研究体制を整備してきた。このように、国内外でも類を見ない大きな規模での独創的な解析が可能な状況にある。さらに、複数の大規模健康診断のサンプルセットも解析可能である。これらの背景を考慮すると、本研究により診断基準の確立に向けた検討は十分可能であると考えられる。また、

詳細な保因者数の検討及び合併症を含む腎性低尿酸血症の実態把握を目的とした調査解析も併せて行っている。

## B. 研究方法

本研究では、これまでの研究で得られた成果と実績を活かして、下記の1)～3)の項目を実施した。これにより、腎性低尿酸血症1型、2型における全国的な実態を把握し疾患情報の十分な集積を行うとともに、診断基準の確立に向けた調査研究を行った。

### 1) 全国からの症例収集について

これまでの研究から、大規模な健康診断データベースの解析が、腎性低尿酸血症を含む尿酸関連疾患の症例の集積に有効であることが分かっている。そこで、腎性低尿酸血症症例の抽出のために、健康診断受診者を対象に、静岡県浜松地区で5,019例、北海道八雲地区で約600例(名古屋大学医学部・予防医学、浜島信之教授との共同研究)の健診受検者のサンプルを収集した。さらに、自衛隊員の健康診断を中心に計21,060例のデータを収集し



た(担当;防衛医大 四ノ宮・松尾)。  
 また、合併症を伴う腎性低尿酸血症症例については、防衛医大病院、慈恵医大病院、全国の自衛隊病院などを受診した症例から収集を進めるとともに、海外からの解析依頼サンプルについても検討し、国内外の症例の収集に努めた(担当;防衛医大 池脇・松尾、慈恵医大 市田)。さらに、関連学会員への全国的アンケート調査として、日本痛風・核酸代謝学会(会長;細谷

龍男先生)のご協力のもとに同学会員のうち主に医療機関に勤務する医師を対象に、図1に示すアンケート調査回答票を送付した。

## 2) 臨床遺伝疫学的解析について

前項で集積された症例に対し、被験者からの同意を得た後に、臨床データを収集するとともに(担当;防衛医大池脇・松尾、慈恵医大 市田)、尿酸トランスポーターなどの病因遺伝子や候補遺伝子について遺伝子解析を行った(担当;防衛医大松尾・中村、慈恵医大市田)。

特に、ゲノム解析においては、直接シーケンス法のみでなく、ハイスループットな多型タイピングの方法についても開発し、迅速かつ低コストでの診断を可能とするための解析系確立を目指した(担当;防衛医大 四ノ宮・松尾)。新たに同定した候補病因遺伝子変異については、変異体の輸送機能の解析を実施した(担当;東大 高田)。

## 3) 分子病態の解明と診断基準の確立

前項までの検体データや遺伝子情報に基づき、低尿酸血症の分子病態の解明及び診断基準の確立を目指した。本疾

**腎性低尿酸血症**(血清尿酸値 $\leq 2.0$  mg/dL)  
 の患者の有無について、○をつけてください。

**あり ( \_\_\_\_\_ 例) ・ なし**

上記「あり」のうち、

- ・運動後急性腎不全の合併 ( \_\_\_\_\_ 例)
- ・尿路結石の合併 ( \_\_\_\_\_ 例)

上記の他、血清尿酸値  $2.1 \sim 3.0$  mg/dl の症例で、上記の合併症を認めた患者の有無

**あり ( \_\_\_\_\_ 例) ・ なし**

記載医ご氏名 \_\_\_\_\_  
 貴施設及び \_\_\_\_\_  
 診療科名 \_\_\_\_\_  
 貴施設ご住所 〒 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

お電話番号 \_\_\_\_\_

Eメールアドレス \_\_\_\_\_

ご協力ありがとうございました。

図1 アンケート調査回答票

患に関するこれまでの解析では、1型と2型の鑑別方法は患者にとって負担の大きい薬物負荷試験のみが有効であるとされていたため、代替となる鑑別法の可能性について検討した（担当；防衛医大 四ノ宮・松尾、慈恵医大 市田、東大 高田）。

（倫理面への配慮）

1) ヘルシンキ宣言及び倫理指針の遵守

本研究はヘルシンキ宣言（2008年修正版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号」を遵守して実施した。また、文科省及び厚労省が策定した「疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）」を遵守して実施した。この臨床研究の背景となる、低尿酸血症症例における臨床遺伝学的解析や臨床データの解析については、関連する全ての研究実施機関における倫理委員会の承認を得た。さらに、健康診断データベースを用いた疫学的研究についても、研究実施機関における倫理委員会の承認を得ており、本研究実施における倫理面への配慮は十分に整っている。このような環境下、研究がスムーズに実施できる体制にある。

2) 試験倫理審査委員会による審査・承認

本研究は予め関連する研究の実施計画書の内容、試験責任医師及び研究

分担者の適格性などについて倫理審査委員会により審査を受け、承認を得てから実施した。

## C. 結果

### 1) 全国からの症例収集

腎性低尿酸血症症例の収集と頻度解析のために、自衛隊員の健康診断21,060例のデータ収集及び解析を行った。また、民間の健康診断についても、静岡県浜松地区の健診サンプル5,019例について、健診データの収集とゲノム解析を実施した。北海道八雲地区での570例については、詳細な健診データとゲノムサンプルのほか、追加解析に備えて、血清と尿サンプルを収集した。合併症を伴う腎性低尿酸血症症例の収集については、国内外の症例の臨床データとゲノムサンプルの収集に努めた。また、関連学会員へのアンケート調査を行った結果、回答率は38.5%（330件中127件）であった。現時点での集計解析結果は次の通りである。すなわち、血清尿酸値2.0mg/dl以下の腎性低尿酸血症は179例あり、そのうち運動後急性腎不全の合併は6.1%（11例）、尿路結石の合併は6.1%（11例）であった。本調査においても、臨床医による腎性低尿酸血症の認知度が低いことが再認識され、本疾患の全国調査においては、関連学会員へのアンケート調査のみでなく、健康診断サンプルによる実態調査を併用する必要性が示唆された。また、腎性低尿酸血症の症例報告を実施している研究グループなどと協力態勢

をとりつつ、さらなる症例の集積に努めることが望ましいと考えられた。

なお、血清尿酸値 2.0 ~3.0 mg/dl の症例についても、研究班員の症例の検討を含めて、現在、継続的に調査を実施している。

## 2) 臨床遺伝疫学的解析

まず、健診サンプル 5,019 例について低尿酸血症の頻度解析の結果を示す(表 2)。血清尿酸値 1.0 mg/dl 以下の症例が 0.12% に認められた。尿酸値 2.0 mg/dl 以下の症例は 0.18%、3.0 mg/dl 以下の症例は 2.51% であった。

この 5,019 例の健診サンプルを用いて、尿酸値の調節に関わる尿酸トランスporter 遺伝子(*URAT1*, *GLUT9*, *ABCG2* など)について、遺伝子変異(SNP)解析を実施し、複数の論文発表及び学会発表を実施した。また、国内外での医療施設との共同研究として腎性低尿酸血症の遺伝子解析をさらに進めている。これらの解析により見いだした新規の遺伝子変異については、現在分子機能解析を含めた検証を実施中である。また、*GLUT9/SLC2A9* の新規ホモ変異を同定し論文報告した。その他、従来型シーケンサーと次世代シーケンサーを併用した遺伝子解析が進行中である。本解析については、すでに、候補遺伝子を解析するためのアレイの設計を終えており、今後の解析結果が期待される。

これまでの解析で、「病因遺伝子が未だに同定されていない腎性低尿酸血症」(3型と呼称)の症例が約 20 例

尿酸値 (mg/dl)	人数	累積人数	相対頻度 (%)	累積相対頻度 (%)
0.0-1.0	6	6	0.12	0.12
1.1-2.0	3	9	0.06	0.18
2.1-3.0	117	126	2.33	2.51
3.1-	4893	5019	97.49	100.00

表 2 日本人の健診受検者 5,019 人における低尿酸血症の頻度

収集されており、これら貴重な症例について、次世代シーケンサーを用いた解析を実施し、候補となる遺伝子の検索を進めている。

以上を総合し、腎性低尿酸血症 3 型の新規病因遺伝子の同定が期待される。

なお、健診サンプルの中から、血清尿酸値 3.0 mg/dl 以下の症例 50 名を抽出して遺伝子解析を実施したところ、*GLUT9* 遺伝子において R380W の変異を認める症例(35 才男性、血清尿酸値 2.6 mg/dl)が新たに同定さ

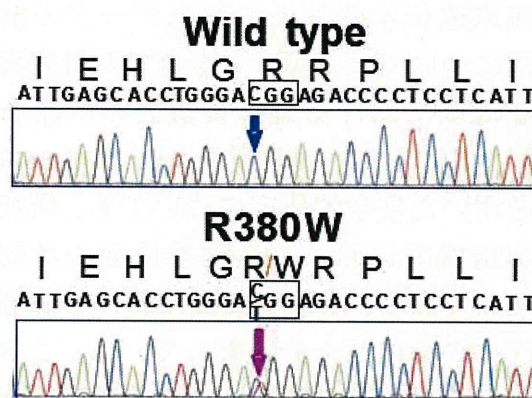


図 2 低尿酸血症症例における *GLUT9* 遺伝子の変異

腎性低尿酸血症 50 名の追加解析により、*GLUT9* の R380W 変異を認める新規症例(35 才男性、血清尿酸値 2.6 mg/dl)を同定した。

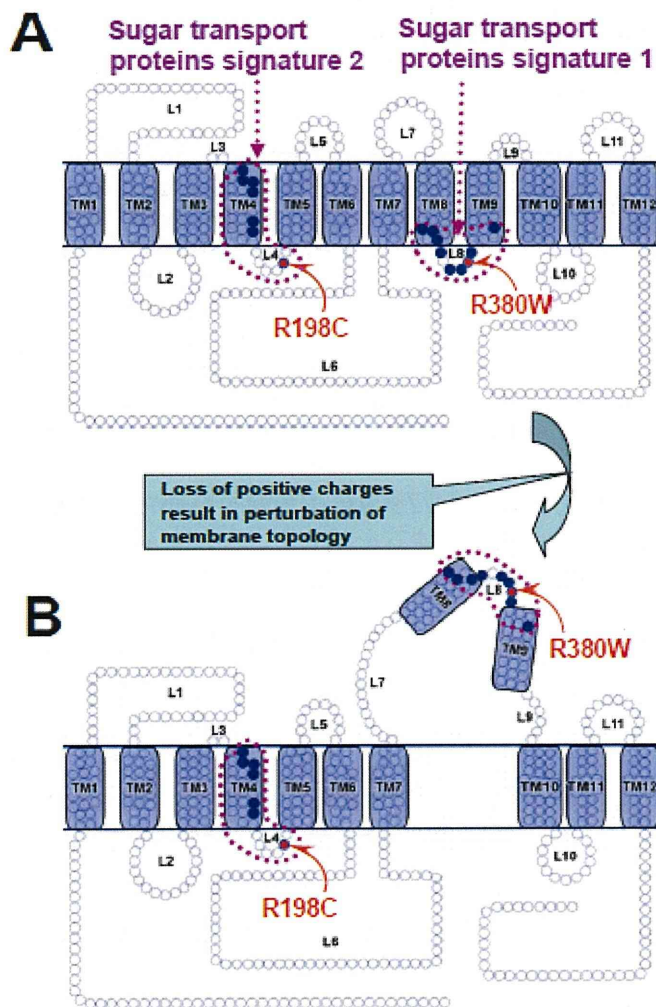


図3 GLUT9 病変変異による細胞質内アンカー機能不全

膜貫通部位を TM1~TM12 で、細胞内外のループを L1~L11 で示す。

A: GLUT9 の病変変異 (R198C と R380W) とそれに相同な GLUT1 の病変変異は、ともに種を越えて保存される sugar transport proteins signature の中の、膜貫通部位近傍の細胞内ループに位置している。両者ともに、塩基性アミノ酸から中性アミノ酸への置換により正電荷の消失を伴うミスセンス変異である。

B: GLUT1 では、正電荷の消失により図に示すようなトポロジーの変化をきたすことが知られている。そのため、同部位のアルギニン残基は、膜トポロジーの維持に不可欠な細胞質内アンカーであると考えられており、GLUT9 における尿酸輸送能の消失も細胞質内アンカー機能不全による可能性が示唆された。Kawamura Y, et al. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 30(12): 1105-1011, 2011.

(業績 2) より引用。

れた (図 2)。同変異は、*GLUT9* 遺伝子にコードされる尿酸トランスポーターの輸送能を完全に消失させる変異であることが分かっており、同遺伝子変異の病態における役割を検討する上でも貴重な症例である。また、同変異により、塩基性アミノ酸のアルギニン残基 (R) が中性アミノ酸のトリプトファン残基 (W) に置換することにより、*GLUT9* トランスポーターの膜トポロジーの維持ができなくなることが、輸送機能の消失や、腎性低尿酸血症の発症に関わることを報告し

た (図 3)。さらに、腎性低尿酸血症の遺伝子解析により、*URAT1* 遺伝子や *GLUT9* 遺伝子の既知及び未知の遺伝子変異の同定に成功しており (表 3)、合併症の有無に関する症例数の蓄積を含めて継続的に解析を実施している。

### 3) 分子病態解明及び診断基準の確立

国内外の低尿酸血症の症例解析から新規病変変異の候補が同定されてきており、変異体の作成を進めて分子

表3 腎性低尿酸血症と遺伝子変異

Case	Sex	Age (yrs)	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	FEUA (%)	ARF	Uro-lithiasis	Mutation
1.	F	73	124	52.4	+	-	g. 82948302del
2.	F	39	58	53.4	+	-	g. 82948302del/g.9184C/T
3.	F	53	78	60.3	-	-	g. 82948302del/g.9184C/T
4.	M	35	63	43.0	-	-	g. 8145G/Cg.9214G/A
5.	F	15	35	55.2	-	-	g. 82948302del g.9184C/T
6.	M	5	95	52.6	-	+	1242-1250delGCTGGCAGG
7.	F	18	11	240.0	-	-	g. 43412.43413insC
8.	M	23	10	220.0	-	-	g. 43412.43413insC

UA—serum uric acid; FEUA—fractional excretion of uric acid; ARF—exercise-induced acute renal failure.

症例1~6は *URAT1* 遺伝子変異を認め、症例7, 8は *GLUT9* 遺伝子変異を認めた。症例1, 2は運動後急性腎不全 (ARF) を合併し、症例6は尿路結石を認めた。Sebesta I, et al. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30: 1112-1116, 2011. (業績30) より引用。

機能解析を実施中である。このような病因解析に有望な候補遺伝子変異部位について、随時、分子機能の検証を行い、腎性低尿酸血症の病態と関連する変異の同定を実施中である。また、血清尿酸値の変動を対象としたゲノムワイド関連解析の報告 (表4) が多くなされてきており、これらの遺伝子の日本人の血清尿酸値への影響についても併せて評価して論文発表などを実施した。

これまでの医療現場では、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別は患者にとって負担となる薬物負荷試験のみが有効な方法であったことから、我々は簡易的な遺伝子解析法を含めた他の鑑別法の開発が必要と考えている。その可能性についても現在検討を進めている。

腎性低尿酸血症の診断基準については、血清尿酸値による重度、中等度、軽度の3つに分類することを基本と

して検討している。さらに、合併症の既往歴の有無や遺伝子解析の結果を参考に組み入れる基準を検討している。これらの情報を充実することにより、腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の同定を含めて、本疾患の病態の全容を明らかにして、より有用な診断基準の提唱を目指している。

#### D. 考察

腎性低尿酸血症は、その合併症である重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて診断されることが多い。また、病名の認知度も低いことから、患者数や保因者を含めた実態は未だ解明されていない疾患である。そのため、本疾患の啓蒙につなげるためにも更なる研究の進展が期待されている。これまで腎性低尿酸血症の診断は基準値を2.0 mg/dl以下とする例も多いが、報告により一定しない。尿酸値が2.1-3.0 mg/dlを示す症

表4 血清尿酸値の変動を対象としたゲノムワイド関連解析(GWAS)

発表年	著者	対象人数	対象人種	候補遺伝子
2007	Li, et al.	4,371人 [1,301人]	イタリア人 Sardinia [イタリア人 Chianti]	<i>GLUT9/SLC2A9, PIA2</i>
2008	Döring, et al.	1,644人 [4,162人] [4,066人] [1,719人]	ドイツ人 Augsburg [ドイツ人 Augsburg] [ドイツ人 Pomerania] [オーストリア人 Salzburg]	<i>GLUT9/SLC2A9</i>
2008	Vitart, et al.	986人 [708人]	クロアチア人 [イギリス人 Orkney 島]	<i>GLUT9/SLC2A9</i>
2008	McArdle, et al.	868人	ドイツ系アメリカ人	<i>GLUT9/SLC2A9</i>
2008	Dehghan, et al.	7,699人 4,148人 11,024人 3,843人	ヨーロッパ系白人 オランダ人 Rotterdam アメリカ人白人 アメリカ人黒人	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster</i>
2009	Kolz, et al.	28,141人	ヨーロッパ人(メタ解析)	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster</i> <i>URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11</i> <i>MCT9/SLC16A9, PDZK1, GCKR</i> <i>LRRC16A-SCGN gene cluster</i>
2010	Kamatani, et al.	14,700人	日本人	<i>URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9</i> <i>ABCG2, LRP2</i>
2010	Yang, et al.	22,054人	欧米白人(メタ解析)	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>OAT4/SLC22A11</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3-SLC17A2 gene cluster</i> <i>GCKR, INHBC, RREB1, PDZK1</i>

[ ]は replication study の対象を示す。Matsuo H, et al. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1117-1128, 2011. (業績 9) 及び、松尾洋孝ら. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌*. 145-154, 2012. (文献 39) より引用。

例であっても、合併症である急性腎不全の報告がみられることから、本研究では見かけ上軽度の腎性低尿酸血症に対しても、遺伝子解析や臨床データの収集を行い、本疾患の基礎的データのファイリングを実施している。

我々は、世界に先駆けて腎性低尿酸血症 1 型及び 2 型の病因遺伝子の同定に成功するなどの実績を重ねてきた(*Nature*, 2002; *Am J Hum Genet*, 2008)。同疾患においては、症例数やその解析技術においても、研究基盤の整備が進展している。さらに、我々の研究グループには尿酸代謝を専門とする臨床グループや、疫学及び統計学

の専門家が含まれており、理想的なトランスレーショナル研究の体制が確立している。国内外の他の研究者との連携をはかりながら、更なる研究体制の充実を目指していく予定である。本研究グループによる最近の尿酸輸送体関連の研究成果としては、高尿酸血症・痛風の主要病因遺伝子の同定に成功した日本発の報告がある(Matsuo et al. *Sci Transl Med*, 2009, 1, 5ra11)。さらに、高尿酸血症・痛風の定説を覆す発見として、腸管からの尿酸排泄低下(腎外排泄低下)が高尿酸血症の主要な発症メカニズムであることも最近見いだした(Ichida et al. *Nat*

*Commun, in press*)。このような基礎的事項の解明が腎性低尿酸血症の機序解明にも深く関与している。我々のこれまでの研究に加え、本研究で全国からの情報を収集することにより、理想的な共同研究体制のもと、腎性低尿酸血症に関する分子病態の解明や診断基準の確立を含む画期的な研究成果が今後さらに期待できるものと考ええる。また、本研究の実施により、日本発の腎性低尿酸血症1型および2型の病因遺伝子の同定に引き続き、腎性低尿酸血症3型についても、日本の症例解析により発見されることが大いに期待できる。腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析により、高尿酸血症や痛風の有望な治療標的分子の病態生

理的意義も明らかとなり、それらの診断や治療に資する成果も得られてきている。

本研究では図4に示すように、腎性低尿酸血症の全国的な実態把握に基づき、診断方法の確立をめざし、認知度の低い本疾患の啓蒙につなげるための研究を継続している。さらに、重篤な合併症である運動後急性腎不全の病態解明を行うことにより、その早期発見と予防法の開発に資する成果も併せて期待できる。

#### E. 結論

本研究における研究実施期間を通して、腎性低尿酸血症の全国的実態把握のための基盤が構築され、多数の健

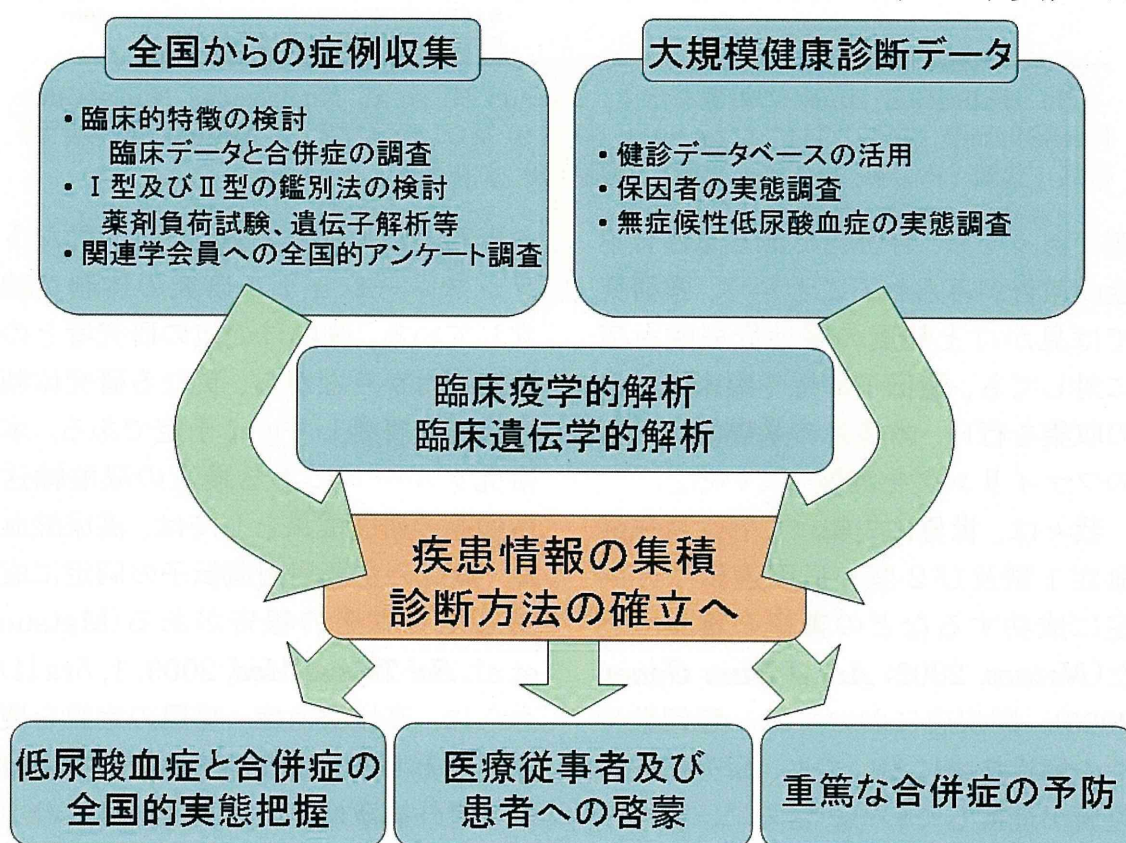


図4 腎性低尿酸血症を対象とする本研究の流れ図

診サンプル及び症例の臨床データ収集や遺伝子解析結果の集積がなされた。

我々は本疾患の診断基準の確立に向けた我が国での基本的データの整備の他、患者の負担が大きい現行の薬物負荷試験に代わる効率的で安価なサブタイプ鑑別法の開発を継続中である。

今後、未だに同定されていない腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の発見とともに、本疾患及びその合併症の分子機構の解明が期待されるところである。

希少な腎性低尿酸血症の分子機構の解明や診断方法の確立は、医療従事者及び患者への適切な啓蒙につながり、ひいては重篤な合併症に対する効果的な予防対策法の確立が期待できる。また、本疾患の病態の解明は、生理学的な血清尿酸値の調節の分子機構の解明につながるため、生活習慣病である高尿酸血症や痛風における新規治療方や予防法の開発に資することが期待できる。

## F. 健康危険情報

該当無し

## G. 研究発表

<平成23年度業績>

【原著論文】

1. **Ichida K**, **Matsuo H**, **Takada T**, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, **Nakamura T**, Takada Y, Kawamura Y,

Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, **Shinomiya N**, Hosoya, T, Suzuki, H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012. (in press)

2. Kawamura Y, **Matsuo H**, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Inoue H, Utsumi Y, Oda T, Nishiyama J, Kanai Y, **Shinomiya N**. Pathogenic GLUT9 Mutations Causing Renal Hypouricemia Type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1105-1011, 2011.
3. Nakayama A, **Matsuo H**, **Takada T**, **Ichida K**, Nakamura T, Ikebuchi Y, Ito K, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, **Shinomiya N**. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1091-1097, 2011.
4. **Matsuo H**, **Takada T**, **Ichida K**, **Nakamura T**, Nakayama A, Takada Y, Okada C, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, **Shinomiya N**. Identification of ABCG2 dysfunction as a major factor contributing to gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1098-1104, 2011.
5. Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Habu Y, Miyazaki H, Shono S, Hiroi S, **Shinomiya N**, Nakanishi K, Seki S. Pivotal Advance: Characterization of



- mouse liver phagocytic B cells in innate immunity. *J Leukoc Biol.* 91(4): 537-546, 2012.
6. Tanaka M, Kinoshita M, Yoshihara Y, Shinomiya N, Seki S, Nemoto K, Hirayama T, Dai T, Huang L, Hamblin MR, Morimoto Y. Optimal photosensitizers for photodynamic therapy of infections should kill bacteria but spare neutrophils. *Photochem Photobiol.* 88(1): 227-232, 2012.
  7. Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Maekawa Y, Hu WZ, Nakatate KI, Kaneda K, Shinomiya N, Kataoka K. A novel homogeneous irradiation fiber probe for whole bladder wall photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2012. [Epub ahead of print]
  8. Takeuchi S, Nawashiro H, Wada K, Nomura N, Toyooka T, Otani N, Osada H, Matsuo H, Shinomiya N. L:-Leucine induces growth arrest and persistent ERK activation in glioma cells. *Amino Acids*. 2012. (in press)
  9. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Suzuki H, Hosoya T, Shinomiya N. ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30(12): 1117-1128, 2011.
  10. Shono S, Habu Y, Nakashima M, Sato A, Nakashima H, Miyazaki H, Kinoshita M, Tsumatori G, Shinomiya N, Seki S. The immunologic outcome of enhanced function of mouse liver lymphocytes and Kupffer cells by high-fat and high-cholesterol diet. *Shock*. 36(5): 484-493, 2011.
  11. Fujita M, Sato H, Kaku K, Tokuno S, Kanatani Y, Suzuki S, Shinomiya N. Airport quarantine inspection, follow-up observation, and the prevention of pandemic influenza. *Aviat Space Environ Med.* 82(8): 782-789, 2011.
  12. Minehata M, Sture J, Shinomiya N, Whitby S. Implementing biosecurity education: approaches, resources and programmes. *Sci Eng Ethics*. 2011. [Epub ahead of print]
  13. Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, Inatsu A, Nakashima H, Tsujimoto H, Shinomiya N, Saitoh D, Seki S. Enhancement of neutrophil function by IL-18 therapy protects burn-injured mice from MRSA infection. *Infect Immun.* 79(7): 2670-2680, 2011.
  14. Hamajima N, Okada R, Kawai S, Hishida A, Morita E, Yin G, Wakai K, Matsuo H, Inoue H, Takada Y, Asai Y, Mori A, Naito M. Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. *Mol Genet Metab.* 103(4): 378-382, 2011.
  15. Hamajima N, Naito M, Hishida A, Okada R, Asai Y, Wakai K. Serum uric acid distribution according to SLC22A12 W258X genotype in a cross-sectional study of a general Japanese population. *BMC Med Genet.* 12: 33, 2011.
  16. Kuriki S, Okada R, Suzuki K, Ito Y,

- Morita E, Naito M, **Hamajima N**. SLC22A12 W258X frequency according to serum uric acid level among Japanese health checkup examinees. *Nagoya J Med Sci*. 73(1-2): 41-48, 2011.
17. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, **Nakamura T**, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women. *J Hum Genet*. 57(1): 46-51, 2012.
  18. Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, Kawachi H, Kameoka S, Ohkura Y, Masaki T, Kushima R, Takahashi K, Ajioka Y, Hase K, Ochiai A, Wada R, Iwaya K, **Nakamura T**, Sugihara K. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 29(18): 2550-2556, 2011.
  19. Hayase T, Ayaori M, Sato H, Tanaka N, Ohashi K, Uto-Kondo H, **Ikewaki K**, Ohsuzu F. Impact of low-and high-density lipoprotein cholesterol levels on carotid intima-media thickness differs by smoking status in middle-aged men. *J Atheroscler Thromb*. 2012. (in press)
  20. Hisada T, Ayaori M, Ohru N, Nakashima H, Nakaya K, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Terao Y, Miyamoto Y, Adachi T, Nakamura H, Ohsuzu F, **Ikewaki K**, Sakurai Y. Statin inhibits hypoxia-induced endothelin-1 via accelerated degradation of HIF-1 $\alpha$  in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*. 2012. [Epub ahead of print]
  21. Ayaori M, Yakushiji E, Ogura M, Nakaya K, Hisada T, Uto-Kondo H, Takiguchi S, Terao Y, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Yogo M, Uehara Y, Kagechika H, Nakanishi T, **Ikewaki K**. Retinoic acid receptor agonists regulate expression of ATP-binding cassette transporter G1 in macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2012. [Epub ahead of print]
  22. Tada H, Kawashiri MA, **Ikewaki K**, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet*. 5(1): 35-41, 2011.

23. Ozasa H, Ayaori M, Iizuka M, Terao Y, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Nakaya K, Hisada T, Uehara Y, Ogura M, Sasaki M, Komatsu T, Horii S, Mochizuki S, Yoshimura M, **Ikewaki K**. Pioglitazone enhances cholesterol efflux from macrophages by increasing ABCA1/ABCG1 expressions via PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$  pathway: findings from in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis*. 219(1): 141-150, 2011.
24. Ogura M, Ayaori M, Terao Y, Hisada T, Iizuka M, Takiguchi S, Uto-Kondo H, Yakushiji E, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Ozasa H, Ohsuzu F, **Ikewaki K**. Proteasomal inhibition promotes ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 expression and cholesterol efflux from macrophages in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 31(9): 1980-1987, 2011.
25. Terao Y, Ayaori M, Ogura M, Yakushiji E, Uto-Kondo H, Hisada T, Ozasa H, Takiguchi S, Nakaya K, Sasaki M, Komatsu T, Iizuka M, Horii S, Mochizuki S, Yoshimura M, **Ikewaki K**. Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol transport in vitro and vivo. *J Atheroscler Thromb*. 18(6): 513-530, 2011.
26. **Ikewaki K**, Ayaori M. Strong statins as the major players for dyslipidemia in high-risk patients: are they all the same or not? *Circ J*. 75(6): 1326-1327, 2011.
27. Takiguchi S, Ayaori M, Kondo H, Iizuka M, Sasaki M, Komatsu T, Takase B, Adachi T, Ohsuzu F, **Ikewaki K**. Olmesartan improves endothelial function in hypertensive patients: link with extracellular superoxide dismutase. *Hypertens Res*. 34(6): 686-692, 2011.
28. Yamanashi Y, **Takada T**, Shoda J, Suzuki H. A novel function of NPC1L1 as a negative regulator of NPC2 protein. *Hepatology*. 55(3): 953-964, 2012
29. Takeda Y, Abe A, Nakanishi S, Umezu M, Hirano K, Hayakawa H, Ohno I, **Ichida K**, Yamaguchi Y, Hosoya T, Fukagawa M. Two Cases of Nephrotic Syndrome (NS)-induced Acute Kidney Injury (AKI) Associated with Renal Hypouricemia. *Clin Nephrol*. 76: 78-82, 2011.
30. Sebesta I, Stiburkova B, Bartl J, **Ichida K**, Hosoyamada M, Taylor J, Marinaki A. Diagnostic tests for primary renal hypouricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30: 1112-1116, 2011.
31. Shinohara Y, Suzuki Y, Hasegawa H, Nakamura M, Nishiyama T, Hiratsuka A, **Ichida K**. Stable isotope dilution mass spectrometric assay for PRPP using enzymatic procedures. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30: 1140-1146, 2011.
32. Hosoya T, Ohno I, **Ichida K**, Peters GJ. Gout and hyperuricemia in Japan: perspectives for international research on purines and pyrimidines in man. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 30: 1001-1010, 2011.

33. Hasegawa H, Shinohara Y, Akahane K, Hashimoto T, **Ichida K**. Altered D:-Methionine kinetics in rats with renal impairment. *Amino Acids*. 40(4): 1205-1211, 2011.
34. Carmi-Nawi N, Malinger G, Mandel H, **Ichida K**, Lerman-Sagie T, Lev D. Prenatal brain disruption in molybdenum cofactor deficiency. *J Child Neurol*. 26: 460-464, 2011.
35. Hasegawa H, Shinohara Y, Masuda N, Hashimoto T, **Ichida K**. Simultaneous determination of serine enantiomers in plasma using Mosher's reagent and stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 46: 502-507, 2011.
36. Matsukawa T, Hasegawa H, Shinohara Y, Kobayashi J, Shinohara A, Chiba M, **Ichida K**, Yokoyama K. Simultaneous determination of selenomethionine enantiomers in biological fluids by stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 879(29): 3253-3258, 2011.
37. Kimura T, Amonpatumrat S, Tsukada A, Fukutomi T, Jutabha P, Thammapatip T, Lee EJ, **Ichida K**, Anzai N, Sakurai H. Increased expression of SLC2A9 decreases urate excretion from the kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 30: 1295-1301, 2011.
- 【総説・著書】
38. **松尾洋孝**, **市田公美**, **高田龍平**, 中山昌喜, 四ノ宮成祥. 尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター. *細胞工学*, 2012. (印刷中)
39. **松尾洋孝**, **四ノ宮成祥**. 腎性低尿酸血症の遺伝学. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌*. 中外医薬社. 東京. 145-154, 2012.
40. **松尾洋孝**. 【臨床医のための高尿酸血症・痛風のABC】 その他 痛風の遺伝素因を教えてください. *高尿酸血症と痛風*. 20: 84-86, 2012.
41. **松尾洋孝**. 【尿酸】 高尿酸血症と腎輸送体. *腎臓*. 34: 16-22, 2011.
42. 高田雄三, **松尾洋孝**. 痛風・高尿酸血症の原因遺伝子 (ABCG2). *Medical Technology*. 39: 884-886, 2011.
43. **高田龍平**, **松尾洋孝**. 尿酸排出トランスポーターABCG2/BCRP と痛風発症リスク. *生化学*. 83: 1131-1134, 2011.
44. **高田龍平**, 山梨義英, 鈴木洋史. コレステロールの胆汁排泄におけるトランスポートソーム. *くすりとかからた*. 139: 56-60, 2012.
45. **高田龍平**. コレステロール輸送体. *GI.Research*. 19(5): 25-32, 2011.
46. **高田龍平**. 脂溶性ビタミンのトランスポーター. 栄養・食品機能とトランスポーター. 建帛社. 東京. 167-182, 2011.
47. 山梨義英, **高田龍平**, 吉門崇, 正田純一, 鈴木洋史. Niemann-Pick C2 は ABCG5/G8 によるコレステロール排出を促進する. *薬理と治療*. 38: 127-129, 2010.
48. **高田龍平**, 鈴木洋史. コレステロー