

表2 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	文献
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>	21
2008	Döring, et al.	1,644人 [4,162人] [4,066人] [1,719人]	ドイツ人Augsberg [ドイツ人Augsberg] [ドイツ人Pomerania] [オーストリア人Salzburg]	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	22
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>	23
2008	McArdle, et al.	868人	ドイツ系アメリカ人	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	24
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>	26
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>LRR16A-SCGN gene cluster</i>	35
2010	Kamatani, et al.	14,700人	日本人	<i>URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9</i> <i>ABCG2, LRP2</i>	40
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>	41

注 [ ] は replication study の対象を示す。(文献31より引用, 改変)

ようやく尿酸関連疾患の原因となることが示された。このように、腎性低尿酸血症を含む尿酸関連疾患の原因となる「尿酸値の調節に関わる遺伝子」の同定が最近までなされなかった要因の1つに、ヒトにおける尿酸の代謝がマウスを含めた他のほ乳類と比較して大きく異なっていることが関係している。本稿では、ヒトゲノム研究の進展に伴い明らかとなってきた血清尿酸値の調節メカニズムや、尿酸関連疾患、特に腎性低尿酸血症の遺伝学の進展について概説する。

## A. 尿酸動態における種差

ヒトおよび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。そのため、ヒトの尿酸値はマウスなどの他の多くのほ乳類と比較すると高値を示す<sup>1)</sup>。ウリカーゼ遺伝子は霊長類の進化過程において段階的に抑制されてきており、類人猿以降になると偽遺伝子化して完全に活性を失っている。多くのほ乳類では、尿酸はウリカーゼにより分解されて水溶性のアラントインとなり、容易に体外に排出される。しかしながら、ヒトにおいてはウリカーゼがないため尿酸がプリン代謝の最終代謝産物となる。このうち、2/3は腎臓から尿中に排泄され、残りの1/3が腸管から便中に排泄される。したがって、ヒトにおける尿酸の代謝・輸送動態の異常に起因する疾患については、尿酸トランスポーター遺伝子ノックアウトマ

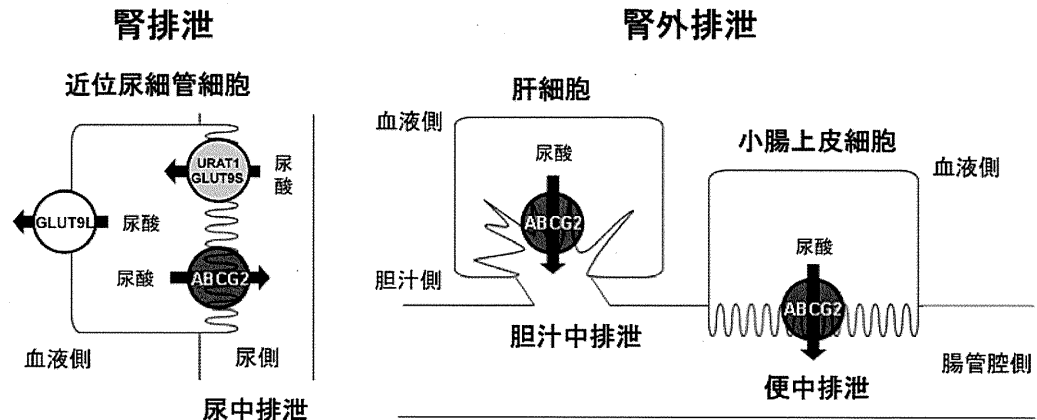


図1 尿酸トランスポーターを介した尿酸の再吸収および排泄の分子機構 (文献28より引用, 改変)  
 URAT1とGLUT9は尿酸再吸収トランスポーターとして腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収を司る。一方で、ABCG2は尿酸排泄トランスポーターとして、腎臓からの尿酸排泄に加えて、腸管への尿酸排泄(腎外排泄)を司ることが示唆されている。

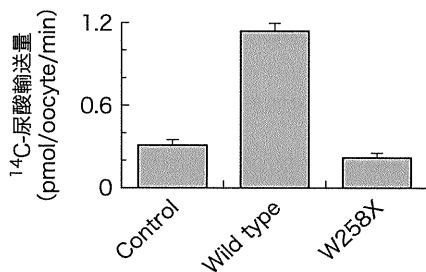


図2 *URAT1* 遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献4より引用, 改変)  
*URAT1*の野生株(wild type)と変異体(W258X)をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。*URAT1*の野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体(W258X)では機能が消失し、腎性低尿酸血症1型の病変変異であることが示唆された。Controlは*URAT1*を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

ウスなどのモデル動物を用いても真の病態解明は困難である。このような事情から、多数例の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った<sup>2)</sup>。分子クローニング技術の向上によ

り1990年代までに多くの疾患について病因遺伝子が同定された一方で、腎性低尿酸血症の病因遺伝子の同定や尿酸再吸収・排泄の分子の実態の解明についてはヒトゲノム研究の進展を待つことになった<sup>3)</sup>。

### B. 腎性低尿酸血症1型

腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子である*URAT1*は、有機アニオントランスポーターであるOAT4との配列の相同性から、ヒトゲノム概要版の情報を活用することにより初めて同定された<sup>4)</sup>。このとき*URAT1*遺伝子が尿酸の再吸収トランスポーターをコードすることも併せて報告された(図1)。*URAT1*タンパク質は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として腎特異的に発現しており、痛風・高尿酸血症治療薬であるベンズブロマロン(別名フェブテマール)の標的分子である。*URAT1*遺伝子の機能が完全に消失するW258X変異(258番目のトリプトファンが終止コドンとなるナンセンス変異)では尿酸輸送が顕著に抑制されることから(図2)、*URAT1*はヒト

の尿酸動態において重要な生理学的役割を果たすものと考えられた。日本人の腎性低尿酸血症32例についての解析では、30例に *URATI* 遺伝子の変異が認められた<sup>5)</sup>。これまでの日本人の低尿酸血症の症例解析ではW258X変異が最も高頻度に認められる<sup>5-7)</sup>。特に、W258X (G774A) 変異 (DNAレベルで774番目のグアニンがアデニンに置換される変異) は日本人では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%であると報告されている<sup>8,9)</sup>。低尿酸血症の病因遺伝子変異である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>9)</sup>。低尿酸血症は日本人に多いことが知られているが、これはアジア大陸で生じた *URATI* 遺伝子のW258X変異が弥生時代頃に日本に渡来し、その遺伝子が広まった「創始者効果」により日本人に多く認められるようになったためと考えられている<sup>10)</sup>。韓国においても *URATI* 遺伝子のW258X変異が低尿酸血症の主要な病因変異であることが報告されているが<sup>11)</sup>、アジア以外では *URATI* 遺伝子 (特にW258X変異) が関わっているという事実はない。例えば、ギリシアの腎性低尿酸血症8例の検討では *URATI* 遺伝子の変異は全く見出されておらず<sup>12)</sup>、アジア地域以外での低尿酸血症には異なる遺伝子が関与している可能性が指摘されていた。日本人の腎性低尿酸血症でも一部に *URATI* 遺伝子の変異を認めない症例が存在することから<sup>5,6)</sup>、*URATI* 以外の腎性低尿酸血症の病因遺伝子の探索が始まった。

## C. 腎性低尿酸血症2型

### 1. 病因遺伝子 *GLUT9/SLC2A9*

我々は、GWAS後に日本の大規模健康診断データベースを活用した遺伝子解析を実施することにより、*GLUT9/SLC2A9*が第2の尿酸の再吸収ト

ランスポーターであり (図1)、その機能消失型の変異が腎性低尿酸血症の原因となること (図3) を報告した<sup>13)</sup>。この報告以降、*URATI/SLC22A12* 遺伝子の異常によるものを「腎性低尿酸血症1型」 (RHUC1, renal hypouricemia type 1, OMIM 220150) と表記し、*GLUT9/SLC2A9* 遺伝子の異常によるものは「腎性低尿酸血症2型」 (RHUC2, renal hypouricemia type 2, OMIM 612076) と表記されるようになった (表1)。

我々が行った解析<sup>13)</sup> では、*GLUT9*変異症例はヘテロ変異による中程度の血清尿酸値の低下 (1.5～2.7 mg/dl) を示しており、尿酸値の低下やFE<sub>UA</sub>の上昇は *URATI* 遺伝子のW258Xヘテロ変異によるものと同程度の変化であった。腎性低尿酸血症1型と2型の臨床的特徴の相違点は、ピラジナミド負荷試験に対する反応の違いである。*URATI* トランスポーターはピラジナミドの代謝産物であるピラジンカルボン酸 (PZA) と尿酸との交換輸送を行い尿酸の再吸収を促進する。したがって、*URATI* の機能低下をきたす1型の症例においては、負荷試験による尿酸再吸収の増加が認められないか、もしくはその程度が低下する。一方、*GLUT9* トランスポーターはPZAを輸送しないため、ピラジナミド負荷試験において正常反応 (尿酸再吸収の増加) を示すことが特徴である。しかしながら、臨床の現場でピラジナミド負荷試験を実施することは患者に対する負担が大きいため、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別には、薬物負荷試験よりも遺伝子解析を用いるほうが簡便かつ現実的である。我々が *URATI* 変異以外の病因による腎性低尿酸血症 (*GLUT9* 変異によるもの=2型) の概念を確立したことにより、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* の機能低下を直接的な原因とするのか、あるいは *GLUT9* 機能低下を含めた腎性低尿酸血症という病態自体によるのかを検討することが可能となった。その後 *GLUT9* 遺伝子のホモ

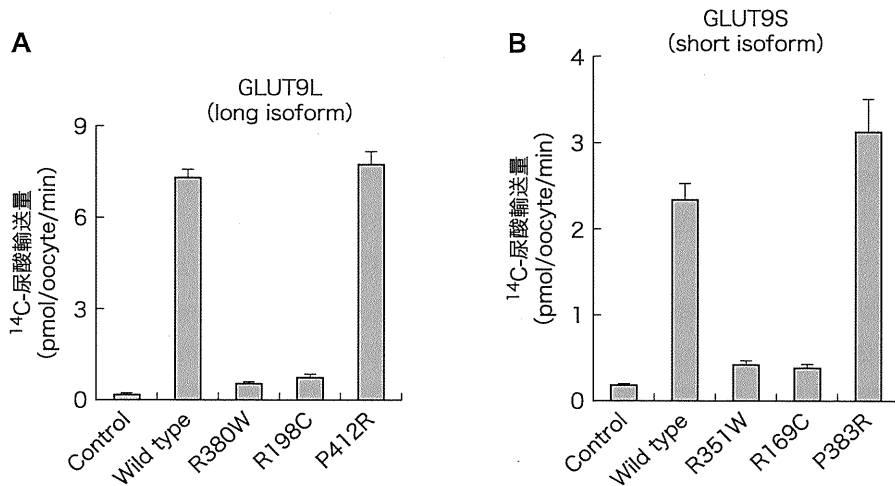


図3 GLUT9遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下(文献13より引用, 改変) GLUT9の野生株(wild type)と変異体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。GLUT9のlong isoform(GLUT9L), short isoform(GLUT9S)ともに、野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体のうちR198CとR380W(GLUT9SではR169CとR351Wに相当)では機能がほぼ消失し、腎性低尿酸血症2型の病変変異であることが示唆された。ControlはGLUT9を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

変異を認める症例が海外でみつきり、血清尿酸値が1.0 mg/dl以下、FE<sub>UA</sub>が150%以上を示した。このように、GLUT9の尿酸再吸収能が血清尿酸値に及ぼす影響力は、URAT1に比べて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GLUT9遺伝子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確認されたことにより、病変遺伝子の種類にかかわらず、腎性低尿酸血症という病態が運動後急性腎不全を誘発することが明らかになった。

このほか、低尿酸血症の1例にGLUT9遺伝子のP412R変異を認めたという報告があった<sup>14)</sup>。しかし、報告された変異タンパク質の機能変化の程度が小さいことや、我々の解析では機能低下が再現できないこと(図3)<sup>13)</sup>などから、P412R変異が病変に関わる変異であるかどうかについては今後の検討が必要である<sup>15)</sup>。

これまでの解析により、URAT1およびGLUT9

の両遺伝子に変異を認めない腎性低尿酸血症例が存在することも確認されており、今後、未知の病変遺伝子異常による「腎性低尿酸血症3型」(RHUC3, renal hypouricemia type 3)(表1)が見出される可能性が指摘されている。尿酸再吸収トランスポーターURAT1は既に臨床で使用されている痛風・高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンの標的分子であることがわかった。同じく、尿酸再吸収トランスポーターであるGLUT9も痛風・高尿酸血症の治療標的分子として極めて重要であることが示唆されている。そのため、「腎性低尿酸血症3型」の病変遺伝子の同定は、痛風・高尿酸血症の新たな治療標的分子の同定にもつながるものと期待できる。

## 2. GLUT9病変変異と細胞質内アンカー機能不全

腎性低尿酸血症1型の病変遺伝子であるURAT1に多く認められるW258X変異はナンセ

ンス変異であり、機能消失をきたすことは自明である。一方、腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子 *GLUT9* において同定された病因変異には興味深い特徴があった<sup>16)</sup>。最初に同定された *GLUT9* 遺伝子の2つの病因変異 (R198C, R380W) は、ともに膜貫通部位近傍の細胞内ループの中に存在し (図4)、塩基性アミノ酸のアルギニンから中性アミノ酸への置換が起きることにより、プラス電荷の消失が生じる<sup>13)</sup>。この2つの *GLUT9* 遺伝子の変異は、*GLUT1* 欠損症候群 (*GLUT1* deficiency syndrome, *GLUT1DS*)<sup>17)</sup> で認められる glucose transporter 1 (*GLUT1/SLC2A1*) 遺伝子の病因変異 (R153CとR333W) と全く相同なアミノ酸残基の変異である<sup>18)</sup>。 *GLUT1* および *GLUT9* 遺伝子両者に認められる病因変異部位のアルギニンは、*GLUT* family で保存されたモチーフの中に存在する。これらのモチーフは、ほ乳類のみならず、細菌、酵母、植物の糖トランスポーターに共通したコンセンサスパターンである sugar transport proteins signature の中にある<sup>13)</sup>。この2つのモチーフのうち、*GLUT1* のR333Wを含む配列については、膜貫通部位をつなぎとめるアンカーの1つとして重要な役割を担うことが示されている。Satoらは、このモチーフにおける3つのアルギニン残基を中性アミノ酸に置換することで、この細胞内ループが前後の膜貫通部位とともに、細胞外に飛び出ること示している (図4)<sup>19)</sup>。 *GLUT9* においては、相同のモチーフ中に認められるアルギニン残基は2つのみであるが、R380は sugar transport proteins signature の中でも最もよく保存されており、細胞質内アンカーとして膜トポロジーの維持に重要な役割を担っていると考えられる。 *GLUT9* のR198についての報告はこれまでになかったが、R380と同様に膜貫通部位近傍の細胞質内ループに位置すること、正電荷のアルギニンから中性アミノ酸への変異を認めてトランスポーター機能の消失に繋がること、

sugar transport proteins signature の中に位置し最も保存されているアルギニン残基であることなど、多くの共通点が認められる。したがって、R198, R380ともに細胞質内アンカーとして膜トポロジーの維持に重要な役割を担っており、これらのアミノ酸残基で正電荷消失を伴うミスセンス変異が起きることがトランスポーター機能の消失に繋がる主要なメカニズムの1つであると考えられる<sup>20)</sup>。

#### D. GWASに基づく尿酸関連遺伝子の同定

初期のGWASにより尿酸値の変動に関与する遺伝子として *GLUT9/SLC2A9* が報告され<sup>21-24)</sup>、*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。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  $\mu$  M) についても明らかにした<sup>23)</sup>。その後の報告でも、*GLUT9* の尿酸に対する *K<sub>m</sub>* 値は300 ~ 1000  $\mu$  M とされており、*URAT1* の親和性と同等であることが報告されている<sup>14,25)</sup>。腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子である *URAT1* の同定はヒトゲノム解読後の成果であったが、腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子である *GLUT9* 遺伝子の同定が上記のGWASの成果が報告されるまでなされなかったのは興味深い。尿酸代謝は哺乳類間でも著しい種差があるため、ヒトゲノム研究の進展が尿酸トランスポーター病の同定に不可欠であったことがうかがえる。

初期のGWASでは *GLUT9* 遺伝子のみが尿酸値変動に関わる主要な遺伝子であったが、その後、解析対象数をさらに増やしたGWASが実施されることにより、*GLUT9* 以外にも *ABCG2* や *SLC17A3* を含む遺伝子領域が尿酸値の変動に関わることを報告された (表2)<sup>26)</sup>。 *ABCG2* については、痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子であり

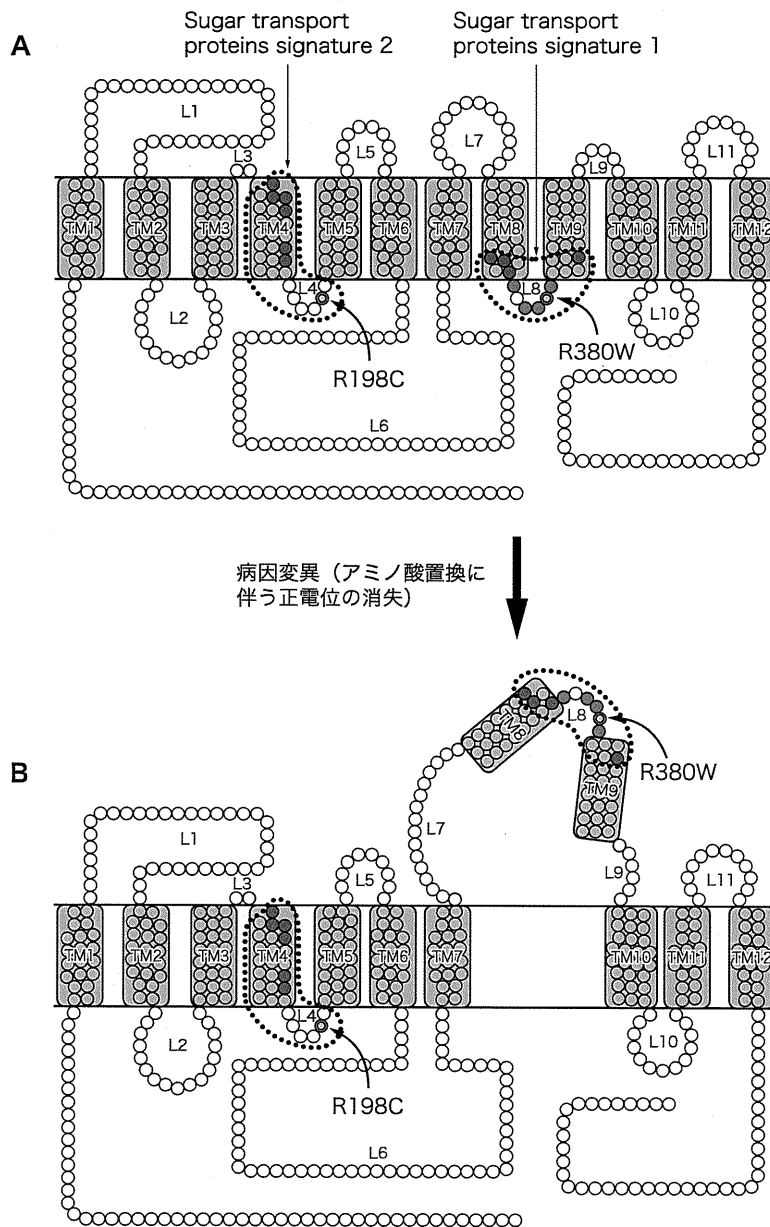


図4 GLUT1およびGLUT9に共通する病因変異による細胞内アンカー機能不全 (文献20より引用, 改変)

- A. GLUT1の病因変異(R153CとR333W)とそれに相同なGLUT9の病因変異(R198CとR380W)は、ともに糖トランスポーターにおいて種を超えて保存される sugar transport proteins signatureの中に認められ、膜貫通部位近傍の細胞内ループに位置している。どちらも、塩基性アミノ酸のアルギニン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。図はGLUT9のトポロジーモデルと病因変異部位を示す。
- B. GLUT1に関する過去の報告では、sugar transport proteins signatureにおける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来すことが示されている。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として重要である。GLUT9の病因変異においても、細胞内アンカー機能不全により尿酸輸送能の消失が起きる可能性が示唆されている。

尿酸の排泄トランスポーターをコードすることがわかってきた<sup>27-29)</sup>。ヒトにおいては、血清尿酸の2/3が腎臓から尿中へ、残りの1/3が主に小腸から便中へ排泄されることが古くから知られていた<sup>30)</sup>。ABCG2トランスポーターが腎臓、肝臓および小腸に発現していることから、これらの臓器における尿酸排泄機序に中心的な役割を果たしていることが示唆される。尿酸トランスポーターに関する一連の仕事により、我々は、教科書的に記載されながらその詳細が不明であった腎外排泄を含む尿酸排泄の分子機構モデルを提唱することができた(図1)<sup>31)</sup>。

一方、*SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4*のように、GWASで同定された領域が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場合には、連鎖不平衡という大きな問題がある。すなわち、GWASで同定されたSNPが複数の遺伝子のうちの遺伝子の影響を反映しているかという課題については、遺伝学的解析のみでは解決が困難である。これを解決して血清尿酸値の生理学的な調節において真に重要な遺伝子を同定するためには、GWAS後のさらなる詳細な解析が必要である。このようななか、*SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4*のうち、*NPT1/SLC17A1* 遺伝子のSNPと痛風発症が関連しているという報告がある<sup>32)</sup>。また、*NPT1/SLC17A1* および *NPT4/SLC17A3* がともに尿酸を輸送することが報告された<sup>33,34)</sup>。これらの知見をもとに、*SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4* 遺伝子領域中のどのトランスポーター遺伝子が血清尿酸値の生理学的な調節に重要なのか、今後解明されていくものと思われる。

これまでのGWASの成果をもとに、近年、2万8000人以上を対象としたメタ解析が実施され、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>35)</sup>。この報告では、*GLUT9*、*ABCG2*、*SLC17A3*の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出された。そのうち、

*URAT1/SLC22A12*、*OAT4/SLC22A11*、*MCT9/SLC16A9*がトランスポーター遺伝子の領域としてあげられ、*PDZK1*、*GCKR*、*LRRIC16A-SCGN*はその他の機能を担う遺伝子領域として報告されている(表2)。このGWASメタ解析において、*URAT1* 遺伝子のSNPと尿酸値変動との関わりが初めて確認された。さらに、*LRRIC16A-SCGN*以外の5つは、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>36)</sup>。*OAT4*については尿酸輸送活性があることが既に示されており<sup>37,38)</sup>、高尿酸血症や低尿酸血症などとの関連が解明されていくものと考えられる。また、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ため<sup>39)</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。2010年には日本人を対象としたGWASの結果も発表されており<sup>40)</sup>、日本人においても*GLUT9*、*URAT1*、*ABCG2*が血清尿酸値と関連することが示されたほか、新たな関連遺伝子候補として*LRP2*が報告された。さらに、欧米の白人を対象としたメタ解析では、*INHBC*、*RREB1*が新たな関連遺伝子として浮上してきている(表2)<sup>41)</sup>。これらの遺伝子と尿酸関連疾患との関係についても、今後の研究の進展が期待される。

### むすび

本稿では、腎性低尿酸血症の病因遺伝子探索のこれまでの経緯について振り返ってみた。ヒトゲノム情報の解読後に、腎臓の尿酸再吸収トランスポーターをコードする*URAT1*が腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子であることが同定された。また、重要なポストゲノム研究の1つとも言えるGWASと関連研究の進展により、腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子*GLUT9*や痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子*ABCG2*が同定された。血清尿酸値の変

動に関わるGWASでは, *URATI*, *GLUT9*, *ABCG2* 以外にも複数の尿酸トランスポーター候補遺伝子が示されており, 今後, これらの遺伝子についても生理機能や尿酸関連疾患との関係が明らかになるものと期待される。痛風・高尿酸血症治療薬であるベンズブロマロンの標的分子が*URATI*であることからわかるように, 腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析は, 痛風や高尿酸血症に対する新たな分子標的薬の開発にも繋がる。腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の同定を含めた今後の尿酸トランスポーター研究の展開は, 尿酸代謝関連疾患の診断や治療に大いに寄与するであろう。

## 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*. 1989; 86: 9412-6.
- 2) 松尾洋孝. 残されたトランスポーターへのアプローチ2. トランスポーターの分子機能を指標とした臨床遺伝学的解析による痛風の主要病因遺伝子*ABCG2*の同定. 遺伝子医学MOOK. 2010; 19: 116-25.
- 3) 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. In: 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克, 編. *Annual Review 腎臓* 2010. 東京: 中外医学社; 2010. p.9-20.
- 4) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002; 417: 447-52.
- 5) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan—influence of *URATI* gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 164-73.
- 6) Wakida N, Tuyen DG, Adachi M, et al. Mutations in human urate transporter 1 gene in pre-secretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2169-74.
- 7) Komoda F, Sekine T, Inatomi J, et al. The W258X mutation in *SLC22A12* is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 728-33.
- 8) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, et al. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive *SLC22A12* in Japanese. *Kidney Int*. 2004; 66: 935-44.
- 9) 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*. 2005; 52: 2576-7.
- 10) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al. Age and origin of the G774A mutation in *SLC22A12* causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet*. 2008; 74: 243-51.
- 11) Cheong HI, Kang JH, Lee JH, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 886-90.
- 12) Tzovaras V, Chatzikyriakidou A, Bairaktari E, et al. Absence of *SLC22A12* gene mutations in Greek Caucasian patients with primary renal hypouricaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67: 589-95.
- 13) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 744-51.
- 14) 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*. 2008; 283: 26834-8.
- 15) 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. 2009; 17: 21-7.
- 16) 松尾洋孝, 市田公美. *GLUT9*の異常症. 高尿酸血症と痛風. 2010; 18: 84-9.
- 17) Pascual JM, Wang D, Lecumberri B, et al. *GLUT1* deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 627-33.
- 18) Pascual JM, Wang D, Yang R, et al. Structural signatures and membrane helix 4 in *GLUT1*: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008; 283: 16732-42.
- 19) Sato M, Mueckler M. A conserved amino acid motif (R-X-G-R-R) in the *Glut1* glucose transporter is an important determinant of membrane topology. *J Biol Chem*. 1999; 274: 24721-5.



- 20) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, et al. Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011; 30: 1105-11.
- 21) 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.
- 22) Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008; 40: 430-6.
- 23) 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: 437-42.
- 24) 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: 2874-81.
- 25) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 Is a High-Capacity Urate Transporter in Humans. *PLoS Med*. 2008; 5: e197.
- 26) 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*. 2008; 372: 1953-61.
- 27) 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*. 2009; 106: 10338-42.
- 28) 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*. 2009; 1: 5ra11.
- 29) 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*. 2010; 28: 1285-9.
- 30) Sica DA, Schoolwerth A. Elements of normal renal structure and function: Renal handling of organic anions and cations. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.645-9.
- 31) 松尾洋孝. 痛風の病因遺伝子. *痛風と核酸代謝*. 2010; 34: 159-69.
- 32) Urano W, Taniguchi A, Anzai N, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1232-4.
- 33) 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*. 2010; 285: 26107-13.
- 34) 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*. 2010; 285: 35123-32.
- 35) 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.
- 36) 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*. 2010; 19: 387-95.
- 37) 木村弘章, 市田公美, 細山田真, 他. 近位尿細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*. 2001; 25: 113-20.
- 38) Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 430-9.
- 39) 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*. 2004; 279: 45942-50.
- 40) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*. 2010; 42: 210-5.
- 41) Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 523-30.

その他

## 29. 健康診断で血清尿酸値の低い人がいます。 何か不都合はありますか？

東京薬科大学病態生理学教室 教授

Kimiyoichi Ichida 市田 公美

### はじめに

血清尿酸値が低値を示す疾患は、表1に示すように種々存在する。しかし、継続する低尿酸血症のうち、健康診断で低尿酸血症以外に異常が認められず、薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の2つの疾患に絞られる。腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の典型例では、共に血清尿酸値が1.0mg/dL以下を示す。両疾患とも低尿酸血症自体による臨床症状は認めず、薬物治療は必要ないが、合併症の予防のために日常生活の注意が必要となる。両疾患の概略を以下に述べる。

### 1 腎性低尿酸血症の病態と合併症

腎性低尿酸血症は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸再吸収の低下または分泌の亢進により尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患である。本邦で日常遭遇する無症状の低尿酸血症のほとんどは本疾患である。腎性低尿酸血症の原因として、尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーターである

URAT1とGLUT9/URATv1の欠損が報告されている<sup>1)2)</sup>。URAT1は近位尿細管の管腔側膜に発現し、GLUT9/URATv1は血管側膜に発現している尿酸トランスポーターである。腎性低尿酸血症は日本人に著しく多く、ほとんどがURAT1の欠損による腎性低尿酸血症と考えられている。その理由は、URAT1をコードしている遺伝子 $SLC22A12$ においてW258Stopとなる変異G774Aが日本人に多いため、腎性低尿酸血症における $SLC22A12$ の遺伝子変異の80%近くを占めている<sup>3)</sup>。一方、GLUT9/URATv1欠損による腎性低尿酸血症は、世界的にもまだ報告例が少ない<sup>2)4)7)</sup>。

腎性低尿酸血症の合併症として、患者の10%近くに尿路結石や運動後急性腎不全の疑われる症状の経験または既往を認める<sup>3)</sup>。最近、GLUT9/URATv1の欠損による腎性低尿酸血症においても、運動後急性腎不全の発症例が報告されており、GLUT9/URATv1欠損とURAT1欠損の腎性低尿酸血症の臨床面における差異はあまりないと思われる<sup>5)7)</sup>。

尿路結石の合併が多い原因として、腎臓における尿酸排泄効率の上昇により、相対的に尿酸の腎外排泄が減少し、結果的に尿中尿酸排泄量が増加しているため

表1. 低尿酸血症の成因

尿酸産生低下型低尿酸血症
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特発性尿酸産生低下型低尿酸血症</li> <li>・キサンチン尿症(タイプI, II)</li> <li>・モリブデン補酵素欠損症</li> <li>・Purine nucleoside phosphorylase(PNP)欠損症</li> <li>・PRPP synthetase活性低下症</li> <li>・重症肝障害</li> <li>・薬物(アロプリノールなど)</li> <li>・るいそう</li> </ul>
尿酸排泄亢進型低尿酸血症
<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性低尿酸血症</li> <li>・Wilson病</li> <li>・Fanconi症候群</li> <li>・抗利尿ホルモン不適分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of ADH: SIADH)</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・糖尿病</li> <li>・薬物(ベンズプロマロン, プロベネシドなど)</li> <li>・妊娠</li> <li>・難治性下痢</li> </ul>

と考えられる。運動後急性腎不全は、血清クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)や血清ミオグロビンの上昇は認めないか、または軽度であり、横紋筋融解症と異なる病態である。症状は、運動の数時間後から出現する比較的強い腰背部痛と嘔気、嘔吐や乏尿である。予後は良く、腎機能は1週間～1ヵ月程度で回復する。運動により必ず起こるわけではなく、短時間でも激しい運動が運動後急性腎不全を誘発しやすいと考えられている。特徴的な検査所見として、造影剤使用による検査の翌日の再検査、いわゆるdelayed CT、MRIや超音波などの画像検査において、造影剤の残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることが知られている<sup>8)</sup>。また、脱水や非ステロイド抗炎症薬(nonsteroidal antiinflammatory drug; NSAID)内服などの、なんらかの促進因子が運動に加わったときに発症すると考えられている<sup>9)</sup>。発症機序として、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈がれん縮を起こして虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきたすためであると考え

られている。また、腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスカベンジャーである尿酸が少ないためであると推定されている。運動後急性腎不全は再発を認めることが多いので、運動強度や促進因子に関する指導が必要である<sup>10)</sup>。

## 2 キサンチン尿症の病態と合併症

キサンチン尿症は、プリン代謝のヒポキサンチンからキサンチンへ、そしてキサンチンから尿酸への反応を触媒する酵素、キサンチン脱水素酵素(xanthine dehydrogenase; XDH)の欠損による疾患である。稀な疾患で、XDH単独欠損のタイプIと、アルデヒド酸化酵素(aldehyde oxidase; AO)も欠損しているタイプIIが存在するが、臨床症状および臨床検査所見に差異は認められない。キサンチン尿症タイプIはXDHをコードする遺伝子XDHの欠損により発症し、タイプIIはモリブデン補酵素へ硫黄原子を組み込む酵素の欠損により発症する<sup>11)12)</sup>。タイプIとタイプIIの鑑別はアロプリノール負荷試験により行うことが可能である。アロプリノールはXDHあるいはAOによりオキシプリノールへ酸化されるので、アロプリノールを投与しオキシプリノールに代謝されなければタイプIIと診断できる<sup>13)14)</sup>。臨床検査上、尿中尿酸排泄量の著しい低下と血清・尿中ヒポキサンチンおよびキサンチンの増加を認める。合併症としてキサンチン結石を主とした尿路結石を認めることがある。尿へのキサンチンの溶解度は低いので、飲水により尿量を増やすように生活指導し尿路結石を予防する。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加による腎機能低下を認める症例には、食事療法として低プリン食を指導する。

## おわりに

以上のように、健康診断で無症状の低尿酸血症を認めたときには、腎性低尿酸血症またはキサンチン尿症の確定診断を行い、それぞれの合併症の予防のために、定期的な検査と生活指導が必要である。

## 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
- 6) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
- 7) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al : Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics* **127** : e1621-1625, 2011
- 8) 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
- 9) 石川 勲 : 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢, 金沢医科大学出版局, 2006
- 10) Ohta T, Sakano T, Igarashi T, et al : Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia ; Results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* **19** : 1447-1453, 2004
- 11) Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, et al : Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* **99** : 2391-2397, 1997
- 12) Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, et al : Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* **282** : 1194-1200, 2001
- 13) Yamamoto T, Kario K, Suda M, et al : A case of xanthinuria ; A study on the metabolism of pyrazinamide and allopurinol. *Jpn J Med* **30** : 430-434, 1991
- 14) Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, et al : Two siblings with classical xanthinuria type I ; Significance of allopurinol loading test. *Intern Med* **37** : 77-82, 1998

## その他

## 31. 痛風の遺伝素因を教えてください。

防衛医科大学校分子生体制御学講座 講師

Hiroataka Matsuo 松尾 洋孝

## はじめに

痛風の原因には、生活習慣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、稀な先天性疾患を除き、ありふれた疾患(common disease)としての痛風の遺伝的背景については不明であった。しかし、痛風のリスクを高める遺伝子 $ABCG2$ (ATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 2)<sup>1)2)</sup>が最近になり報告され、この遺伝子が痛風の主要な原因遺伝子であることがわかった<sup>2)</sup>。以下、痛風の遺伝素因について、上記の最近の知見を中心に解説する。

## 1 先天性疾患に合併する痛風の原因遺伝子

「痛風の原因遺伝子」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>3)</sup>。有名な疾患としては、Lesch-Nyhan症候群があり、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( $HPRT$ )という酵素の遺伝子の完全欠損

が原因であることがわかっている。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。そのほとんどが小児期までに発症し、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、一般臨床の場でみ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要因にはあたらないと考えられる<sup>4)</sup>。

## 2 痛風の主要原因遺伝子 $ABCG2$

一般臨床の場でよく認められる成人発症の痛風の原因については、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。近年の遺伝子解析技術の進歩により、ゲノムワイド連鎖解析<sup>5)</sup>やゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)<sup>6)7)</sup>といった、ヒトゲノム全体における痛風や血清尿酸値の変動に関わる遺伝子多型の解析が可能になってきた。GWASなどの解析により、尿酸トランスポーター遺伝子を含む複数の

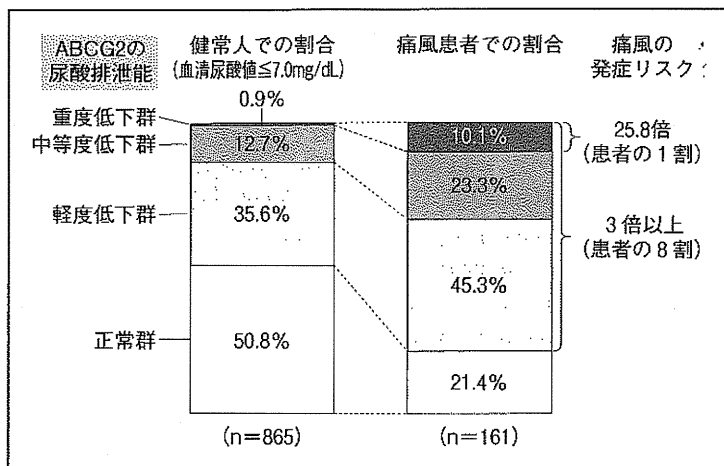


図1. 尿酸トランスポーター ABCG2の尿酸排泄能の個人差と痛風の発症

ABCG2遺伝子の2つのSNP(Q126XとQ141K)の組み合わせからABCG2による尿酸排泄能について、図のように分類できる。重度低下群、中等度低下群、軽度低下群はそれぞれ機能4分の1以下、機能2分の1、機能4分の3を呈する群である。それぞれ男性の痛風発症リスクを約26倍、約4倍、約3倍に高めることが報告されている。

(文献2)より改変、引用)

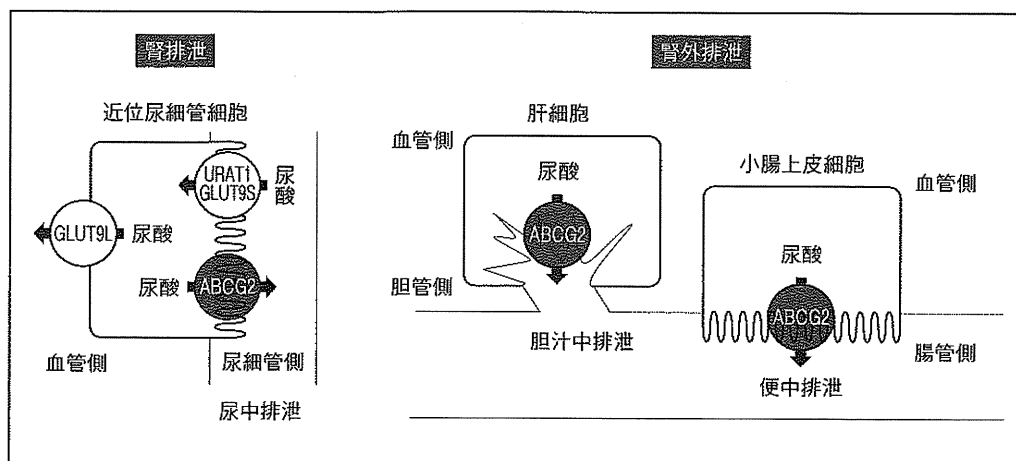


図2. ABCG2による尿酸排泄機構と血清尿酸値の上昇をきたす病態モデル

ABCG2は腎臓の近位尿細管細胞、肝細胞および小腸上皮細胞の管腔側に発現しており、尿酸の腎排泄および腎外排泄という生理学的役割を担っていることが示唆されている。

(文献2)より改変、引用)

遺伝子が同定されている。最近までの研究により、それらの遺伝子のうち、ABCG2という尿酸排泄トランスポーターの遺伝子が、痛風の主要な原因遺伝子であることが報告された<sup>2)</sup>。特に、遺伝子ABCG2において「Q126X」および「Q141K」と呼ばれる2種類の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の組み合わせがABCG2の機能低下をきたすことで、痛風の

発症に関与していることがわかった。健康人の男性(血清尿酸値が7.0mg/dL以下)と痛風の男性との比較において、ABCG2になんらかの機能低下を認める場合では、3倍以上の痛風発症リスクの上昇を8割もの痛風症例に認めることがわかった。また、重度の機能低下を認める男性(ABCG2機能が4分の1以下)の場合には25.8倍の痛風発症リスクを認めることがわかった。

これらの所見などから、*ABCG2*が痛風の主要な原因遺伝子であることが示唆された(図1)。

*ABCG2*以外にも、痛風と関連する遺伝子については最近までに複数同定されているが、*ABCG2*ほどの高いリスクを呈し、高頻度に遺伝子多型が認められる遺伝子はこれまでに報告されていない<sup>4)</sup>。

### 3 痛風発症の主要な原因となる尿酸排泄能の個人差

*ABCG2*トランスポーターは、腎臓の近位尿細管のほかにも肝細胞および小腸上皮細胞の管腔側に発現していることが報告されており、図2に示したような*ABCG2*を介した腎排泄および腎外排泄からなる、尿酸の生理的排泄モデルが提唱されている<sup>2)8)</sup>。また、2つのSNPの組み合わせは、尿酸排泄能の低下をきたして、その個人差が主要な原因となって血清尿酸値が上昇し、痛風の発症リスクをきわめて高くしていることが示唆されている。今後は個人差に基づいた痛風の予防法や治療法の開発が進んでいくものと思われ、さらなる研究の発展が期待される。

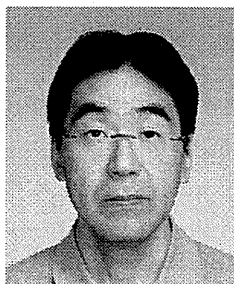
### 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Zaka R, Williams CJ: New developments in the epidemiology and genetics of gout. *Curr Rheumatol Rep* **8**: 215-223, 2006
- 4) 松尾洋孝: 痛風の病因遺伝子. *痛風と核酸代謝* **34**: 159-169, 2010
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

## 2 尿酸代謝異常症の 最前線

いちだ きみよし  
■ 市田 公美

東京薬科大学病態生理学教室



市田 公美  
1982年 東京慈恵会医科大学卒業  
1990-1991年  
横浜市立大学生化学教室に留学  
1998年 東京慈恵会医科大学腎臓・  
高血圧内科 講師  
2007年 東京薬科大学病態生理学教室  
教授  
研究テーマ：プリン代謝と腎臓における  
尿酸輸送体

Key words : URAT1, GLUT9 (URATv1), ABCG2,  
OAT4, NPT1, MCT9, 腎性低尿酸血症

### Abstract

血清尿酸値は種々の因子により影響を受け、高尿酸血症は複数の遺伝子と環境因子が関与し発症する多因子遺伝性疾患である。尿酸トランスポーター遺伝子の一塩基多型等が発症に影響を及ぼすことが分かってきた。例えば、尿酸排泄に働く ABCG2 の機能低下が著しくなるのにも関わらず、血清尿酸値の上昇と痛風発症リスクの増加が起こる。一方、低尿酸血症においては、腎臓における尿酸排泄亢進により起こる腎性低尿酸血症で、尿酸再吸収に働くトランスポーター URAT1 または GLUT9 (URATv1) の欠損が原因であることが判明した。

### はじめに

尿酸は、プリン体の最終代謝産物であり、主に腎臓から尿中へ排泄される。血清尿酸値は、尿酸への代謝量（産生量）と腎臓を中心とした排泄能のバランスにより規定されている。その中でも、腎臓における尿酸輸送能は血清尿酸値を大きく規定する因子である。腎臓における尿酸輸送は主に近位尿細管で行われ、尿酸輸送のためには尿酸が尿細管細胞の管腔側膜と血管側膜を通過する必要がある。トランスポーターにより行われている。したがって、腎臓における尿酸排泄能を考える上で、この尿酸を輸送するトランス

ポーターが重要である。それにもかかわらず、近年まで尿酸トランスポーターの詳細は不明であった。しかし、2002年に尿酸の再吸収に働くトランスポーター urate transporter 1 (URAT1) が同定され、このトランスポーターの欠損により腎性低尿酸血症を発症することが明らかになった<sup>1)</sup>。この報告を契機に尿酸トランスポーターの同定が報告されるようになった。さらに最近、全ゲノム関連解析 (GWAS) により、血清尿酸値の変動に影響を与える遺伝子の検討がなされ、いくつかの尿酸トランスポーターが新たに同定された。その中で、当初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た glucose transporter 9 (GLUT9) (後に URATv1 の呼称が提案された) や、抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与し breast cancer resistance protein (BCRP) として知られていた ATP-binding cassette, sub-family G, member 2 (ABCG2) が、尿酸トランスポーターであることが明らかになるなどの注目すべき進展がみられた。これらの研究により、遺伝子変異または一塩基多型 (SNP) と尿酸代謝異常症である腎性低尿酸血症や高尿酸血症の遺伝的側面との関係が明らかになってきた。本稿では、現在までに明らかになった高尿酸血症の遺伝的側面と腎性低尿酸血症につき概説する。



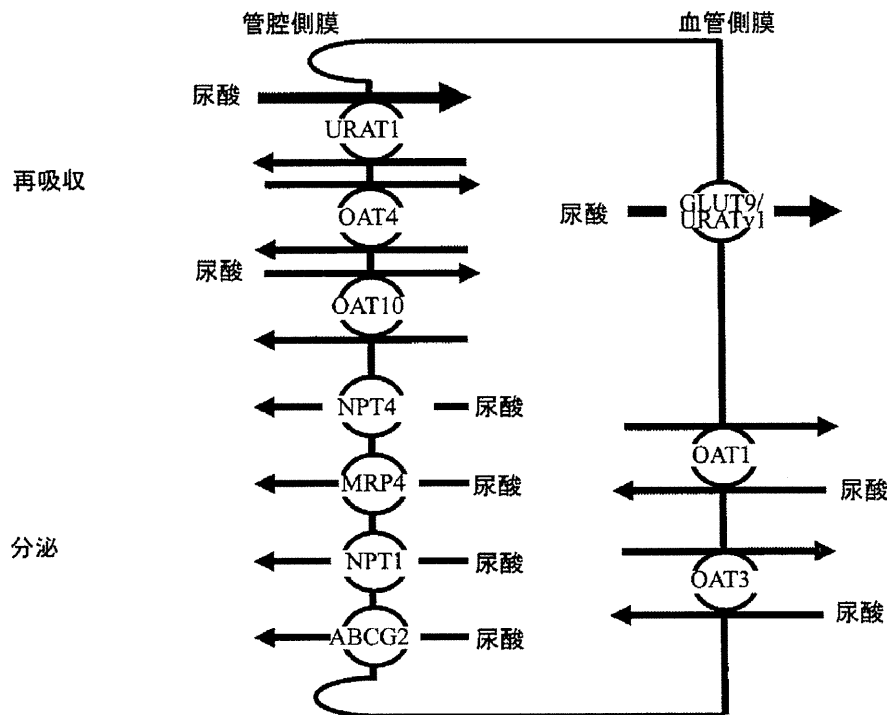


図1 近位尿細管における尿酸トランスポーター

## 1. 尿酸動態と尿酸トランスポーター

通常、食事、生体内のプリン体合成や細胞の分解の結果として、約 700 mg の尿酸が毎日合成される。それと同じ量の尿酸が体外に排泄されることにより、血清尿酸値はほぼ一定に保たれている。排泄される尿酸の約 2/3 は腎臓から、残りのほとんどは消化管から排泄される。腎臓において、蛋白と結合していない血漿中の尿酸は、糸球体濾過膜を自由に通過後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体を通過した尿酸の 6-10% が尿中に排泄される。有機酸トランスポーターである OAT4 の相同体の検索から、2002 年に URAT1 が同定された。その後、現在までに報告された尿酸トランスポーターを図 1 に示す。この中で、尿酸の再吸収に主に関与しているのが、近位尿細管の管腔側膜の URAT1 と基底側膜の GLUT9/ URATv1 である。

## 2. 高尿酸血症

高尿酸血症は、いくつかの遺伝子と環境因子が関与し発症する多因子遺伝性疾患である。多因子遺伝性疾患に関与している遺伝子の同定は困難であるが、最近 GWAS を用いることにより関連遺伝子が同定されるようになった。GWAS による血清尿酸値に関連する遺伝子の検討は、2007 年後半から報告され、多くの遺伝子が報告された (表 1)。

表 1 尿酸関連遺伝子

1. *SLC22A12* (URAT1)
2. *SLC2A9* (GLUT9/ URATv1)
3. *ABCG2* (breast cancer resistance protein: BCRP)
4. *SLC22A11* (OAT4)
5. *SLC17A1* (NPT1), *SLC17A3* (NPT4) と *SLC17A4*
6. *PDZK1* (PDZ domain containing 1)
7. *SLC16A9* (MCT9)
8. *LRRC16A* (CARMIL) と *SCGN*
9. *GKRP* (glucokinase regulatory protein)
10. *LRP2* (lipoprotein receptor related protein-2, megalin)

表2 ABCG2 機能低下と痛風の発生リスク

推定輸送活性	遺伝子型		被験者数		p 値	オッズ比	95%信頼区間
	Q126X	Q141K	痛風	健常者			
機能 1/4以下	<u>T/T</u>	C/C	16	8	$3.39 \times 10^{-21}$	25.8	10.3-64.6
	<u>T/C</u>	<u>A/C</u>					
機能 1/2以下	<u>T/C</u>	C/C	37	110	$2.23 \times 10^{-9}$	4.34	2.61-7.24
	C/C	<u>A/A</u>					
機能 3/4以下	C/C	<u>A/C</u>	72	308	$2.29 \times 10^{-7}$	3.02	1.96-4.65
機能正常	C/C	C/C	34	439			

オッズ比は、ABCG2 の機能低下のない遺伝子型の組み合わせ C/C (Q141K) 及び C/C (Q126X) の場合との比較より計算。機能低下を示すアレルには、下線を引いた。(文献 2 より改変)

### A. ABCG2

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 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。ABC トランスポーターである ABCG2 の遺伝子は、当初薬剤耐性に関連する遺伝子として、薬剤耐性の乳がん細胞からクローニングされた。ABCG2 は、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。2004 年に痛風の関連遺伝子の候補領域が第 4 染色体長腕に存在することが報告されたことから、候補領域内にあったトランスポーターについての検索及び解析が、ABCG2 を含め始まっていた。その後、GWAS によって ABCG2 は血清尿酸値との関連性が指摘された。ABCG2 を HEK293 細胞に発現させ細胞膜小胞を調製して尿酸の輸送能を解析すると、ABCG2 は生理的な尿酸濃度の範囲において、輸送飽和の生じない高容量性の尿酸輸送能を示す<sup>2)</sup>。

日本人の ABCG2 の遺伝子変異の中で、Q126X と Q141K のアレル頻度はそれぞれ、約 3% 及び 32% であり、これら 2 つの一塩基多型が高頻度で認められる。変異体を用いた機能解析の結果、Q126X により尿酸輸送能が消失するのに対し、Q141K は

輸送能が半分に減少することが判明した<sup>2)</sup>。この ABCG2 の機能変化は血清尿酸値に影響を与え、日本人の健康診断受診者において検討すると、Q141K の変異数が多いほど血清尿酸値が上昇する (表 2)。更に ABCG2 の機能低下は、痛風や高尿酸血症の発症リスクを著しく上昇させる<sup>2,3)</sup>。これらの結果から、高頻度に認めるこれら 2 つの ABCG2 の SNP が、痛風・高尿酸血症発症に著しく関与していることが分かる。

### B. OAT4, NPT1 と MCT9

GWAS により血清尿酸値に関連するトランスポーターとして、NPT1, NPT4, OAT4 と MCT9 も、指摘されている。OAT4 は、腎臓の近位尿細管の管腔側膜に発現し、尿酸の再吸収に働いていると考えられている。NPT1 は、主に腎臓の近位尿細管曲部の管腔側膜に発現し、尿酸の分泌を行っていると考えられている。OAT4 と NPT1 とも、*in vitro* において尿酸輸送が報告されたが、生体内においてどの程度尿酸の輸送に寄与しているか不明であった。最近の報告により、両トランスポーターとも、血清尿酸値に影響を与えていることが明らかになった<sup>4)</sup>。van der Harst らは、他の一般母集団コホート研究の参加者の内、血清尿酸値等が明らかな 7795 人を対象に、MCT9 をコードする *SLC16A9*、OAT4 をコードする *SLC22A11*、

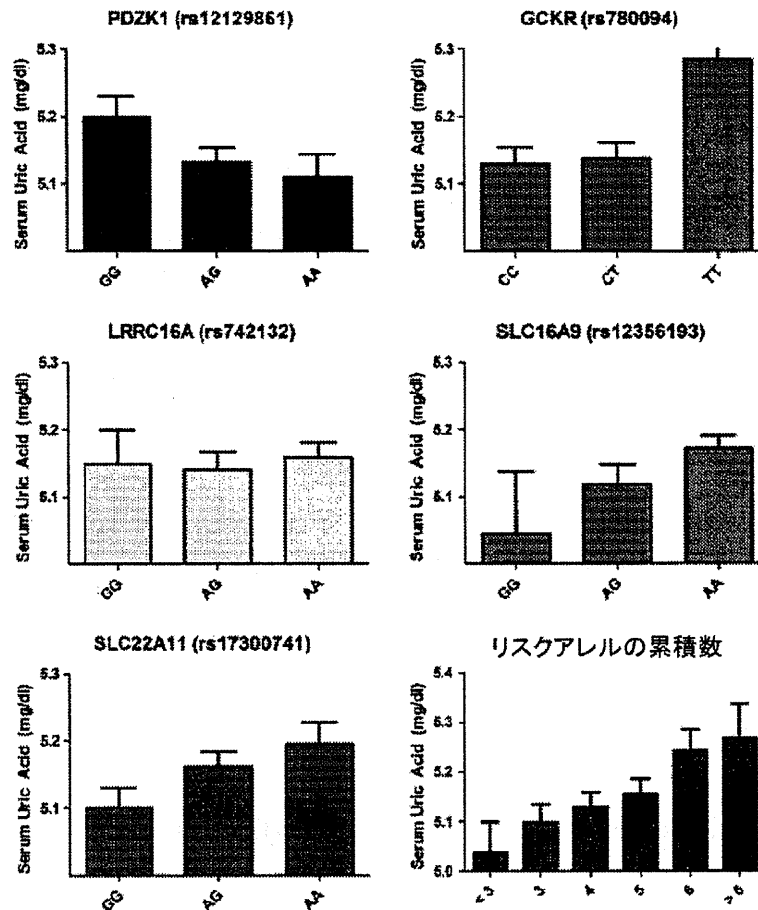


図2 PDZK1, GCKR, LRRC16A, SLC16A9とSLC22A11の遺伝子型による血清尿酸値リスクアレルは、LRRC16Aを除いた集計である。(文献5より改変)

PDZK1, glucokinase regulator protein をコードする GCKR と LRRC16A の遺伝子型による血清尿酸値への影響を検討した。その結果, LRRC16A 以外の遺伝子型に血清尿酸値との関連を認めた (図2)<sup>9)</sup>。そして, 4つの遺伝子の遺伝子型の組み合わせにより, 累積的に血清尿酸値が変動することを示した。なお, この中で PDZK1 はいくつかのトランスポーターを束ね, 尿細管管腔側膜にて機能的複合体を構成する足場蛋白として働き, GCKR は glucokinase の活性を調節している分子である。MCT9 は, 腎臓, 子宮内膜, 精巣, 卵巣や脳等に発現しているが, 機能などの詳細はまだ不明である。

### 3. 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は, 他の原因による尿細管

障害を認めないにもかかわらず, 腎臓における尿酸再吸収の低下または分泌の亢進により尿酸排泄が亢進し, 低尿酸血症を示す疾患である。日本では, 日常遭遇する無症状の低尿酸血症のほとんどは本疾患である。

#### A. 臨床症状

腎性低尿酸血症は, 常染色体劣性遺伝形式をとることが多い。低尿酸血症自体による臨床症状は認めないが, 合併症として尿路結石や運動後急性腎不全が多い。尿路結石は, 腎性低尿酸血症患者の 7-10% 程度に認められる<sup>9)</sup>。その原因として, 低尿酸血症により尿酸の腎外排泄が減少し, 結果的に尿中尿酸排泄量が増加しているためと考えられている。

運動後急性腎不全は, 腎性低尿酸血症患者

の10%近くに既往または疑わしい症状の経験を認める。運動して数時間後からの腰背部痛、嘔気、嘔吐、乏尿を主徴とする急性腎不全である。横紋筋融解症と異なり、血清CPKや血清ミオグロビンの上昇は認めないか軽度である。運動後急性腎不全を誘発する運動の種類は、短時間でも激しい運動であることが多い。特徴的な検査所見として、造影剤使用による検査の翌日の再検査、いわゆる delayed CT, MRI や超音波などの画像検査において、造影剤残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることである<sup>7)</sup>。また、運動により必ず発症するわけではなく、脱水やNSAID内服などの促進因子が運動に加わったときに発症すると考えられている<sup>7)</sup>。予後は良く、腎機能は1週間から1ヶ月程度で回復するが、再発例も多い。

発症機序として、腎臓の血管れん縮が原因であると推定されている。運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈がれん縮を起こし虚血状態になり、再還流時に活性酸素による虚血再還流障害を来すためであると考えられている。また、腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスキャベンジャーである尿酸が少ないためであると推定されている。

## B. 責任遺伝子

責任遺伝子として、遺伝子 *SLC22A12* と *SLC2A9* が報告されている<sup>1,8,9)</sup>。URAT1 をコードしている *SLC22A12* において W258Stop となる遺伝子変異 G774A のアレル頻度が、日本人では 2.3% 台と高率であるために腎性低尿酸血症が多い。これはアジア大陸から G774A 変異が日本に渡ってくる際に、創始者効果という現象により日本人に URAT1 の G774A の頻度が高くなったためである<sup>10)</sup>。日本人の腎性低尿酸血症の 80-90% に *SLC22A12* の遺伝子変異が認められ、G774A

が *SLC22A12* 変異の 80% 近くを占めている<sup>6)</sup>。

生体内において URAT1 は、乳酸等を交換基質として尿酸の再吸収に働き、尿酸排泄促進薬の作用点になっている。URAT1 の欠損により著しい低尿酸血症を呈することから、URAT1 は管腔側膜で尿酸再吸収の中心的な役割を担っていることが示されている。

GWAS により血清尿酸値と関連がある遺伝子として、グルコーストランスポーターとして分類されていた GLUT9/URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC2A9* が報告された<sup>11)</sup>。その後、GLUT9/URAT1 が尿酸を輸送し、その欠損により腎性低尿酸血症を引き起こすことが報告された<sup>8,9,12)</sup>。このことから、GLUT9/URAT1 は尿酸を再吸収する方向に輸送していることが明らかになった。この GLUT9/URAT1 の欠損による腎性低尿酸血症症例の報告はまだ少数であるため、URAT1 欠損による腎性低尿酸血症との臨床上の比較は難しい<sup>8,9,12,13)</sup>。しかし、その少数例を集計すると、尿酸排泄能の指標である CUA/Ccr が GLUT9/URAT1 の完全欠損による腎性低尿酸血症では 1.9 程度と、URAT1 完全欠損による腎性低尿酸血症の 0.45~0.87 よりも明らかに高値である<sup>12,13)</sup>。これは、管腔側膜には URAT1 以外の尿酸再吸収に働くトランスポーターが存在するのに対し、現時点では血管側膜では GLUT9/URAT1 以外のトランスポーターは想定されていないことに一致している(図1)。すなわち、URAT1 欠損では管腔側膜における尿酸再吸収は他のトランスポーターを介してある程度行われるが、GLUT9/URAT1 欠損では血管側膜における尿酸再吸収がほとんど行われなくなる。この結果、GLUT9/URAT1 欠損においては、結果的に近位尿細管における尿酸分泌を観察していると考えられる。GLUT9/URAT1 の完全欠損症例の CUA/Ccr がこの様な著しい高値を示すことは、糸球体で濾過された尿酸の 40-50% 程度