

近くを占めていることである<sup>16)</sup>。日本人における G774A のアレル頻度は 2.3~2.37% と高率であり<sup>17,18)</sup>、日本人に腎性低尿酸血症が著しく多い原因となっている。韓国人における G774A 変異のアレル頻度は 1.10% と報告されており<sup>19)</sup>、わが国にその変異が渡ってくる際に、創始者効果により G774A の頻度が高くなったと考えられる<sup>20)</sup>。

GLUT9/URATv1 の欠損による腎性低尿酸血症の報告はまだ少数である<sup>8,9,21)</sup>。わが国では G774A 変異の頻度が高いため URAT1 欠損による腎性低尿酸血症が目立つが、わが国以外においては腎性低尿酸血症 1 型と 2 型の頻度は同程度かもしれない。現時点では報告例が少ないため、GLUT9/URATv1 の遺伝子変異の特徴は不明である。

### 3. 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が、*SLC22A12* のヘテロ接合体による症例も報告されている。現在まで、原因遺伝子 *SLC22A12* と *SLC2A9* の違いによる臨床的差異は報告されていない。典型的な腎性低尿酸血症では、血清尿酸値は 1 mg/dL 以下と低く、尿中尿酸排泄量は 700 mg/day 程度と増加を認める。CUA は、70 mL/min 程度まで上昇していることが多いが、低尿酸血症自体による明らかな臨床症状は認めない。尿酸は活性酸素のスカベンジャーとして働くなど、生体内におけるいくつかの作用が報告されている。しかし、現在まで腎性低尿酸血症において、血清尿酸値が低いことによる臨床的影響は報告されていない。

合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全の発症率が高い。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>16)</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ているため、腎臓からの排泄の比率が増し、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、運動後数時間後から著しい腰背部痛を伴う急性腎不全であり、横紋筋

融解症とは異なるものである。運動後急性腎不全は、腎性低尿酸血症患者だけではなく、健常者においても発症する場合がある。しかし、運動後急性腎不全患者の約半数は、基礎疾患として腎性低尿酸血症を認める<sup>22)</sup>。したがって、腎性低尿酸血症の患者数と健常者の数を考慮に入れると、腎性低尿酸血症における運動後急性腎不全の発症率は著しく高く、詳細に問診をする、腎性低尿酸血症患者の 10% 近くに疑わしい症状の既往を認める。また、ヘテロ接合体の原因遺伝子の欠損でも、頻度は少ないものの運動後急性腎不全を認めることがある<sup>16)</sup>。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く、有酸素運動より無酸素運動で起こりやすいと推測されている。また、運動により必ず運動後急性腎不全を発症するのではなく、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が、まだ促進因子については十分に明らかになっていない<sup>23)</sup>。

典型的な初発症状は、運動して数時間後からの腰背部痛、嘔気、嘔吐、乏尿である。横紋筋融解症と異なり、運動後急性腎不全における血清 CPK や血清ミオグロビンの上昇は、認めないか認めたとしても軽度である。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が診断の一助になる。腎組織所見は、尿細管壊死が多い。急性腎不全に伴い血清尿酸値は上昇し正常範囲になっていることが多いため、急性腎不全期には腎性低尿酸血症を見逃しやすい。予後は良く、腎機能は 1 週間から 1 カ月程度で回復するが、再発例が多く報告されている<sup>24)</sup>。

最近、GLUT9/URATv1 欠損によっても運動後急性腎不全を発症することが報告された<sup>9)</sup>。運動後急性腎不全の発症頻度が URAT1 欠損によるものと同程度かなどは、今後の症例の集積により明らかになるものと思われる。

運動後急性腎不全の発症機序は、URAT1 だけでなく GLUT9/URATv1 欠損によっても発症

したことから、URAT1における尿酸の交換輸送体が尿細管管腔内に排泄されないことによる障害ではなく、尿酸自体の再吸収が減少する、または尿細管管腔内に尿酸が多いことが原因と思われる。そして、前述の画像検査の所見からは、発症機序として腎臓の血管攣縮の関与が推定されている。すなわち、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再還流時に活性酸素による虚血再還流障害をきたすと考えられている。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として働く尿酸が少ないためであると推定されている。ほかの機序として、腎臓からの尿酸排泄が増加していることによる閉塞性腎障害説が提唱されているが、運動後急性腎不全発症時の腎生検において、尿酸による尿細管閉塞所見がほとんど認められないことから、否定的な意見が多い。

以上のように、運動後急性腎不全の発症機序の仮説は出されているものの、残念ながら、現段階では発症機序はまだ明確になっていない。そのなかで運動後急性腎不全の予防のために、腎性低尿酸血症患者に対し無酸素運動や脱水を避ける指導が行われている。

## おわりに

腎性低尿酸血症は重篤な疾患ではないが、日本人に多い疾患である。運動後急性腎不全の発症機序を明らかにすることは、運動を活発に行うことの多い若年者などに対して、運動後急性腎不全の発症を防ぐための的確な指導や治療を行うために重要である。

## REFERENCES(参考文献)

1. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 ; 417 : 447-52.
2. 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.
3. Doring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-6.
4. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e1948.
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 : 2874-81.
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 : 437-42.
7. 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.
8. 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.
9. Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
10. 木村 徹, 安西尚彦, 櫻井裕之. 尿酸トランスポーター URATv1/GLUT9 の組織発現と極性細胞におけるソーティングの解析. 第 44 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム・抄録集, 東京, 2011 : 54.
11. 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.
12. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function : the J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 279-86.
13. 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.
14. Polasek O, Jeroncic I, Mulic R, et al. Common variants in SLC17A3 gene affect intra-personal variation in serum uric acid levels in longitudinal time series. *Croat Med J* 2010 ; 51 : 32-9.
15. 田部 晃. 低尿酸血症の病態についての研究. *慈恵医大誌* 1996 ; 111 : 821-39.
16. 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* 2004 ; 15 : 164-73.
17. 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.
18. 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.
19. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, et al. Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 661-6.
20. 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.
21. Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I. Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 2011 ; 102 : 430-5.
22. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002 ; 91 : 559-70.
23. 石川 勲. 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢 : 金沢医科大学出版局, 2006.
24. 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* 2004 ; 19 : 1447-53.

# Glucose transporter family member SLC2A9と血清尿酸値

Glucose transporter family member **SLC2A9** and serum **uric acid** levels

東京薬科大学病態生理学教室 教授

Kimiyoshi Ichida 市田 公美

## Key Words

GLUT9,  
URATv1,  
SLC2A9,  
腎性低尿酸血症

## Summary

近年全ゲノム関連解析(GWAS)により、グルコースのトランスポーターのファミリーとして同定されたGLUT9(GLUT9/URATv1)をコードする遺伝子SLC2A9の一塩基多型(SNPs)が、血清尿酸値に影響を及ぼしていることが明らかになった。報告により異なるが、SLC2A9のSNPsの1つのアレルごとに血清尿酸値0.2~0.5mg/dLの変動が認められていることが多い。

さらに、このGLUT9/URATv1が尿酸を輸送するトランスポーターであることが、実験的に示された。最近、このGLUT9/URATv1の欠損により腎性低尿酸血症をきたすことが明らかにされた。このことから、GLUT9/URATv1が尿酸の再吸収方向に働くトランスポーターであると同時に、近位尿細管の血管側膜における尿酸再吸収の多くを担っていることが明らかになった。

## 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る。なかでも、尿酸排泄能が血清尿酸値に大きく影響を与えることがわかってきた。その尿酸排泄能の本態である尿酸を輸送するトランスポーターの発見は、新たにトランスポーターが同定された際の輸送基質の検討の結果として成し遂げられることが主であった。その結果、尿酸トランスポーターは、URAT1やOAT1などの有機酸のトランスポーターファミリーを中心に同定されてきた。最近新たな手法として、全ゲノム関連解析(genome-wide association study; GWAS)により、血清尿酸値に影響を及ぼす遺伝子の検討がなされ、さらにいくつかの尿酸トランスポーターが同定された。そのなかで、当初グルコースのトランスポーターのファミリーとして同定されたGLUT9(後にURATv1との呼称が提唱された。本稿ではGLUT9/URATv1とする)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注目すべき進展が

みられた。本稿では、現在までに明らかになった GLUT9/URATv1 と血清尿酸値の関係について概説する。

## 1 腎臓における尿酸動態

体外に排泄される尿酸の約3分の2は腎臓から排泄され、残りのほとんどは消化管から排泄されると考えられている。腎臓において、蛋白と結合していない血漿中の尿酸は、糸球体濾過膜を通過した後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われる。このときの尿酸の分泌量は、糸球体濾過膜を通過した尿酸量の40~50%であると動物実験などから推定されており、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(図1)。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<sup>1)</sup>。これを契機に、多くの尿酸トランスポーターが同定された(図2)。

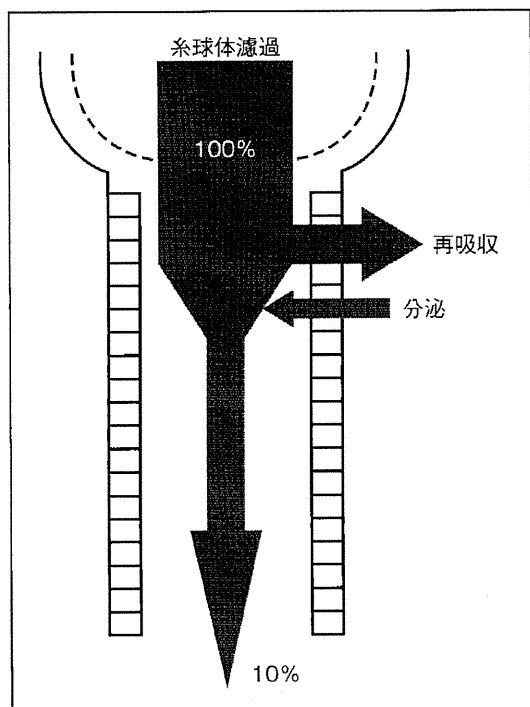


図1. 腎臓における尿酸の動態

## 2 腎性低尿酸血症とGLUT9/URATv1

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、腎臓における尿酸排泄が亢進することにより低尿酸血症を示す疾患である。この疾患は、血清尿酸値に影響を及ぼすような、尿酸の再吸収に働くトランスポーターが欠損した場合に発症する。そのため、生体内におけるトランスポーターの尿酸輸送への関与の程度を知ることができる点で重要である。この腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、まずURAT1が同定された<sup>1)</sup>。URAT1は近位尿細管の管腔側膜に発現し、この欠損により尿酸排泄が亢進し、多くの場合血清尿酸値1.0mg/dL以下の腎性低尿酸血症をきたす。このことから、URAT1が尿酸の再吸収に働くトランスポーターであり、管腔側膜において血清尿酸値を規定する重要なトランスポーターであることが示された。日本人は、創始者効果によりURAT1をコードしている遺伝子SLC22A12の一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP), rs121907892 (Trp258X)のアレル頻度が2.3~2.37%と高率であり、この変異により機能を失うため腎性低尿酸血症の頻度は高い<sup>2)-5)</sup>。

もう1つの腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、グルコーストランスポーターとして分類されていたGLUT9/URATv1をコードしている遺伝子SLC2A9が報告された<sup>6)7)</sup>。このSLC2A9は、GWASにより血清尿酸値と関連がある遺伝子として、2007年後半から2008年にかけて、いくつかの論文で報告され、その後このトランスポーターGLUT9/URATv1が尿酸輸送能をもつことが示された<sup>8)-13)</sup>。

GLUT9/URATv1は、近位尿細管では血管側膜に発現しており、この欠損により腎性低尿酸血症をきたすことから、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/URATv1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的正確な比較は難しい<sup>6)7)14)15)</sup>。しかし、われわれの報告を含めた、その少

数症例を集計すると、GLUT9/URATv1の完全欠損による腎性低尿酸血症のほうがURAT1完全欠損による腎性低尿酸血症よりも、尿酸排泄能の指標であるFEUA [C<sub>UA</sub>/C<sub>Cr</sub>(尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス)]が明らかに高値である。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/URATv1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3)。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/URATv1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。このため、GLUT9/URATv1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することが可能になると考えられる。GLUT9/URATv1の完全欠損症例のFEUAが1.9程

度と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%程度が分泌されるとのこれまでの想定以上に尿酸分泌が行われていることを示している<sup>14)15)</sup>。

なお、GLUT9/URATv1にはアイソフォーム(GLUT9ΔN)があり、管腔側膜に発現していると報告されているが詳細は不明である。このGLUT9ΔNの生体における役割は、今後明らかになるものと思われる。

### 3 GLUT9/URATv1と血清尿酸値

高尿酸血症は、いくつかの疾患感受性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疾患感受性遺伝子の同定は困難であるが、近年GWAS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

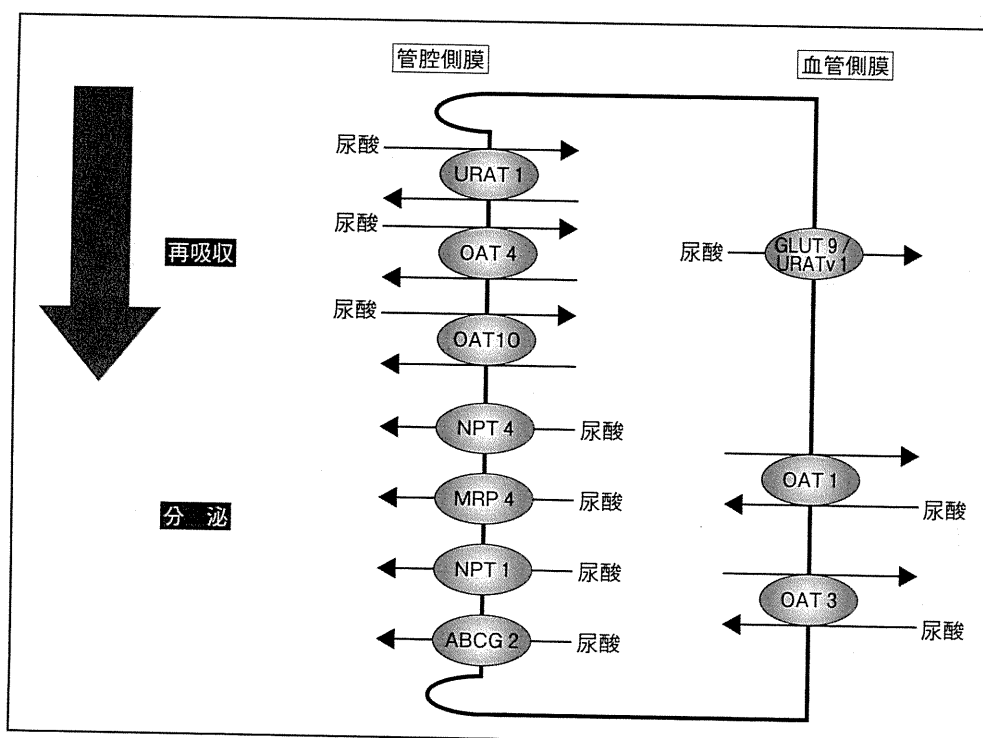


図2. 近位尿細管における尿酸トランスポーター

URAT1 : urate transporter 1, OAT : organic anion transporter, NPT : sodium-dependent inorganic phosphate transporter, MRP4 : multidrug resistance protein 4, ABCG2 : ATP-binding cassette, sub-family G, member 2, GLUT9/URATv1 : glucose transporter 9/voltage-driven urate efflux transporter 1

する遺伝子の検討が行われ、多くの遺伝子が報告された<sup>8) - 13) 16) - 18)</sup>。そのなかで、最も血清尿酸値と関連性があると報告されたのは、*SLC2A9*のSNPsであった。

最初の報告者であるLiらは、イタリアの2つのコホート調査の集団で検討し、*SLC2A9*のイントロンにあ

るSNP, rs6855911が、少ないほうの対立遺伝子(アレル)であるマイナーアレルGが増えるごとに、血清尿酸値がそれぞれの集団で男性では0.289mg/dLと0.311mg/dLずつ低下し、女性では0.359mg/dLと0.490mg/dLずつ低下したと述べている<sup>8)</sup>(図4)。欧州の集団や他の人種を対象とした検討でも同様の結果を得ており、多くの論文により*SLC2A9*のSNPsの1つのアレルごとに血清尿酸値は0.2~0.5mg/dL変動していることが報告されている。これらの報告のなかの多くのSNPsは、イントロン内にありGLUT9/URATv1の機能を直接は変化させない可能性が高い。しかし、これらのSNPsにより血清尿酸値に差が認められるのは、機能に影響を与える非同義置換などを起こすSNPと連鎖している可能性が考えられている。また、イントロン内でも機能に影響を与えるSNPがあることが報告されており、そのようなSNPである可能性なども考えられる。McArdleらは、アーミッシュを対象としたGWASにおいて、最も血清尿酸値と関連が認められたのはrs10489070で、*SLC2A9*の位置とわずかに離れた位置のSNPであったとの結果を得た。さらに彼らは検討し、非同義置換を引き起こすSNP, rs16890979 (Val253Ile)がrs10489070と連鎖し、非同義置換を起こす*SLC2A9*の4つのSNPsのうち、これのみがマイナーアレルが増えるごとに血清尿酸値が0.47mg/dL低下したと報告した<sup>11)</sup>。このことから、このrs16890979 (Val253Ile)が血清尿酸値に直接影響を及ぼしているSNPであると指摘している。すべての集団で同じSNPが血清尿酸値に影響を及ぼしているとは限らないが、同様の機序が働いていると考えられている。

日本人においては、rs16890979 (Val253Ile)のマイナーアレル頻度は0.006と著しく低く、このSNPが血清尿酸値へ影響を直接及ぼしている*SLC2A9*のSNPとは考えにくい。しかし、他の民族と同様に日本人においても、*SLC2A9*のSNPsは血清尿酸値と関連性を認めている<sup>17) 19)</sup>。Kamataniらは、日本人を対象としてGWASを行い、*SLC2A9*のイントロン内のSNP, rs11722228が血清尿酸値と関連性を示したことを報告している<sup>17)</sup>。また、血清尿酸値に影響を及ぼすことが明らかになっ

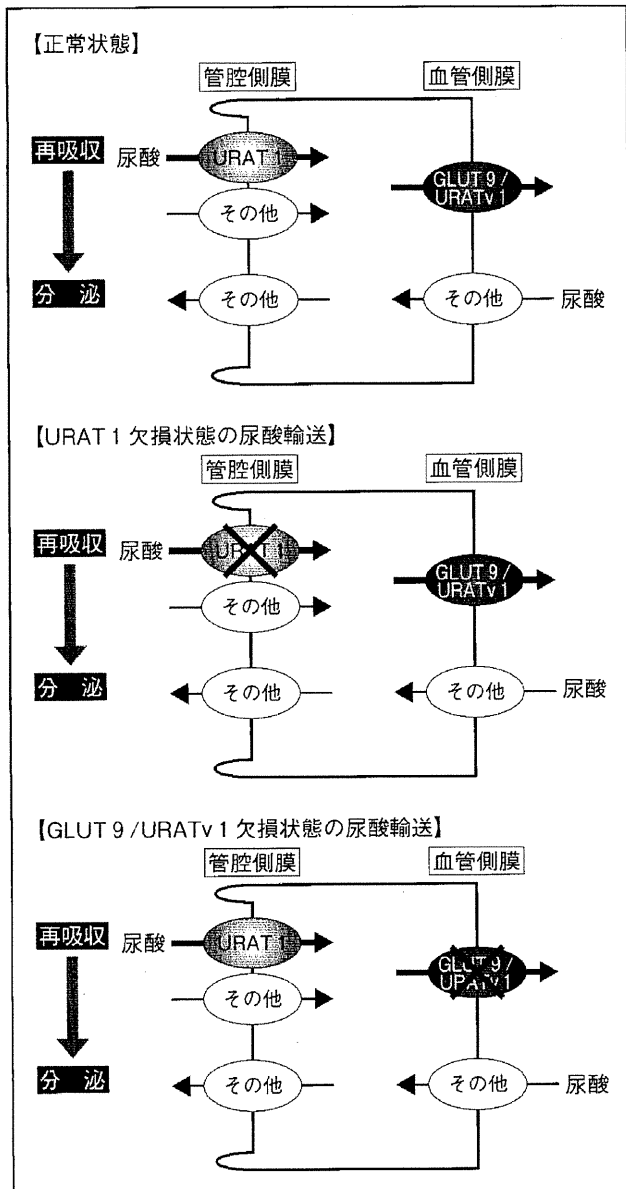


図3. URAT1とGLUT9/URATv1欠損による尿酸輸送の違い  
 簡略化のため、URAT1およびGLUT9/URATv1以外のトランスポーターは、1つのトランスポーターで表した。

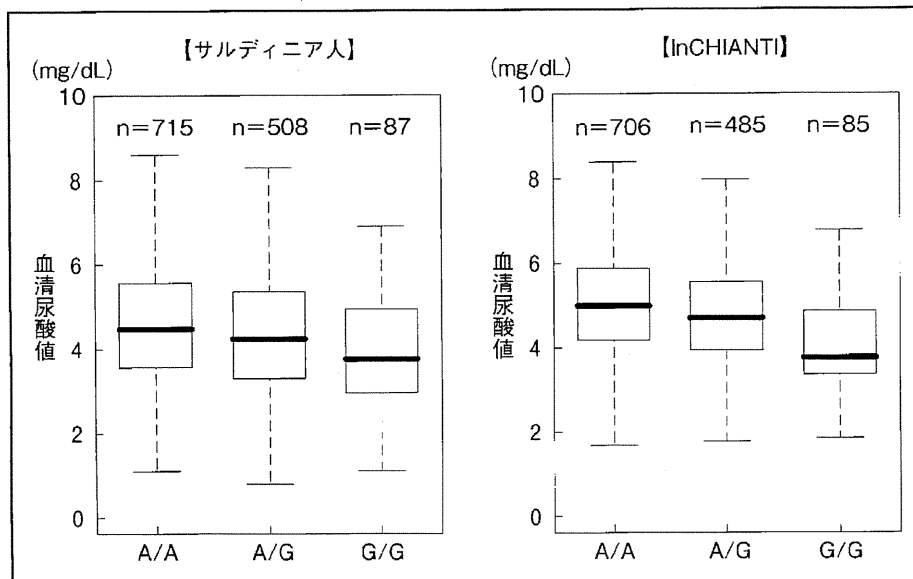


図4. サルディニア人のコホート研究とInCHIANTIコホート研究におけるrs6855911遺伝子型と血清尿酸値の関係(ボックスプロット)

ボックスプロットは、血清尿酸値(mg/dL)の最小値、第1四分位数、中央値、第3四分位数、第3四分位数+1.5×四分位範囲で表示。

(文献8)より改変・引用)

ているSNPsであるrs72552713とrs121907892(*ABCG2*のGln126Xと*SLC22A12*のTrp258X)の影響を除外した報告もされている<sup>19)</sup>。その報告では、前述の2つのSNPsのマイナーアレルをもたない男性3,082人と女性1,453人につき、*SLC2A9*のSNP、rs11722228と血清尿酸値との関係を検討している。その結果、男性の血清尿酸値は、CCでは6.10mg/dL、CTで6.25mg/dL、TTで6.45mg/dLで、同様に女性ではそれぞれ4.34mg/dL、4.59mg/dL、4.87mg/dLであり、既知の報告と同様の傾向であった。

以上のように、日本人を含む多くの民族において、GLUT9/URATv1をコードする*SLC2A9*のSNPsにより、明らかに血清尿酸値は影響を受けている。このSNPsによりGLUT9/URATv1の尿酸輸送能が変化し、尿酸排泄能全体に影響を及ぼし、血清尿酸値に差が認められると考えられる。最近では、*SLC2A9*や*ABCG2*などの高尿酸血症・痛風の疾患感受性遺伝子に民族差が認められることがわかってきている。それぞれの地域における高尿酸血症・痛風を理解するためには、アジ

アの民族の形成過程を考慮し、疾患感受性遺伝子の情報を収集することが重要と思われる。

## 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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al : Age



- and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* **74** : 243-251, 2008
- 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) Döring A, Gieger C, Mehta D, et al : SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* **40** : 430-436, 2008
  - 10) 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* **82** : 139-149, 2008
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
  - 15) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
  - 16) Zemunik T, Boban M, Lauc G, et al : Genome-wide association study of biochemical traits in Korcula Island, Croatia. *Croat Med J* **50** : 23-33, 2009
  - 17) 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
  - 18) Charles BA, Shriner D, Doumatey A, et al : A genome-wide association study of serum uric acid in African Americans. *BMC Med Genomics* **4** : 17, 2011
  - 19) Hamajima N, Okada R, Kawai S, et al : Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. *Mol Genet Metab*, 2011 (Epub ahead of print)

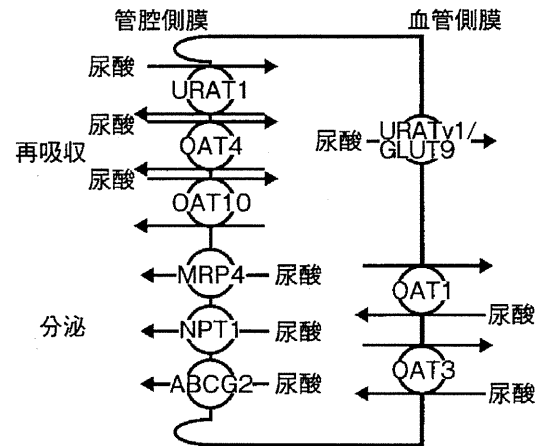
# 腎における尿酸トランスポーター

市田公美

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おり、体外に排泄される尿酸の約 2/3 は腎臓から排泄され、残りのほとんどは消化管から排泄される。血中の蛋白と結合していない尿酸は、腎臓の糸球体濾過膜を通過した後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体で濾過された尿酸の 6~10% が尿中に排泄される。現在までに機能などが明確になっている尿酸トランスポーターを図 1 に示す。

尿酸の再吸収に主に関与しているトランスポーターは、管腔側膜の URAT1 (urate transporter 1) と血管側膜の GLUT9 (glucose transporter 9) (後に voltage-driven urate efflux transporter ; URATv1 の呼称が提案された) である。この 2 つのトランスポーターのそれぞれの欠損により、尿酸排泄が亢進して腎性低尿酸血症を来す。URAT1 は、尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンやプロベネシドの作用点になっており、乳酸などを交換基質としている<sup>1)</sup>。URATv1/GLUT9 は、全ゲノム関連解析により URATv1/GLUT9 をコードしている遺伝子 *SLC2A9* が血清尿酸値と関連があることが報告され<sup>2,3)</sup>、後に尿酸を輸送することが明らかになった<sup>4~6)</sup>。

尿酸分泌に関与するトランスポーターのなかで、血清尿酸値との関連が明確に示されているのは、管腔側膜の ABCG2 [ATP-binding cassette (ABC) subfamily G member 2] である。ABCG2 は、小腸、肝臓、腎尿細管などの頂側膜に発現し、生理的な尿酸濃度の範囲において高容量性の尿酸輸送能を示す<sup>7)</sup>。ABCG2 の 2 つの一塩基多型、Q126X と Q141K の日本人のアレル頻度は、それぞれ 2.8% および 31.9% と高頻度に認められ<sup>8)</sup>、Q126X に



MRP ; multidrug resistance-associated protein, NPT ; sodium-dependent phosphate transporter, OAT ; organic anion transporter

図 1 腎臓の近位尿細管における尿酸トランスポーター

より ABCG2 の機能が消失し、Q141K により機能が半分に低下する<sup>7)</sup>。これらの 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>7,9)</sup>。

..... 文 献 .....

- 1) Enomoto A, et al : *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.
- 2) Li S, et al : *PLoS Genet* 2007 ; 3 : e194.
- 3) Döring A, et al : *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-436.
- 4) Anzai N, et al : *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 26834-26838.
- 5) Matsuo H, et al : *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 744-751.
- 6) Dinour D, et al : *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
- 7) Matsuo H, et al : *Sci Transl Med* 2009 ; 1 : 5ra11.
- 8) Maekawa K, et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006 ; 21 : 109-121.
- 9) Woodward OM, et al : *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 ; 106 : 10338-10342.

Renal Urate Transporters. Kimiyoshi Ichida : Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences. 東京薬科大学教授 (病態生理学)

## 尿酸排出トランスポーター ABCG2/BCRP と痛風発症リスク

### 1. はじめに

ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2)/breast cancer resistance protein (BCRP) は, multidrug resistance gene 1 (MDR1/ABCB1)・multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1) 非依存的に抗がん剤耐性を示したヒト乳がん細胞から発見されたトランスポーターであり<sup>1)</sup>, さまざまな組織の頂端膜において細胞内から細胞外への基質化合物の排出を担っている. 発見の経緯もあり, 当初は抗がん剤耐性に関する研究が中心であったが, ABCG2 が広範な組織分布と広い基質認識性を有することが次第に明らかとなり, 現在では多様な視点から研究が進められている<sup>2)</sup>.

本稿においては, ABCG2 の生理的役割, 遺伝子多型に伴う薬物動態変動に加え, 最近見出された ABCG2 による尿酸輸送および痛風発症リスクとの関連性について紹介する<sup>3)</sup>.

### 2. ABCG2 の生理的役割

ABCG2 は ATP 結合部位を一つしか持たないハーフトランスポーターであり, 分子間ジスルフィド結合により形成されるホモ二量体として機能している. 肝臓, 腎臓, 小腸, 脳など多くの組織に発現しており, 基質化合物の胆汁中・尿中への排泄促進, 消化管吸収の抑制, 血液脳関門・胎盤・精巣におけるバリア機能などを担っていることが示されている.

輸送基質についても数多くの研究がなされており, ゲフィチニブなどの抗がん剤, ロスバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害薬, シプロフロキサシンなどのニューキノロン系抗菌薬をはじめとする薬物に加え, ステロイドホルモン・薬物の硫酸抱合体や植物エストロゲン, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP) に代表されるがん原性物質, 尿酸 (詳細は後述)<sup>3, 4)</sup>などを輸送することが報告されている.

PhIP などの ABCG2 基質化合物は母乳中/血漿中濃度比が大きく, Abcg2 ノックアウトマウスでその比が大幅に低下することは, 化合物の乳汁分泌における Abcg2 の関与を示していると考えられる<sup>5)</sup>. マウスと同様, ヒトにおいても授乳期には乳腺における ABCG2 発現量が上昇するこ

とがわかっており<sup>5)</sup>, ABCG2 基質化合物は母乳中/血漿中濃度比が大きい傾向が見られることから, ヒトでも母親から乳児への積極的な ABCG2 基質の移行が生じている可能性は高い. 本来はリポフラビン (ビタミン B2) などの栄養物質の運搬のための経路だと思われるが<sup>6)</sup>, 乳児の有害物質への曝露リスクを高めてしまうことになる.

また, Abcg2 ノックアウトマウスはクロロフィル分解産物の体内蓄積に起因する光線過敏症様症状を呈することが示されているが<sup>7)</sup>, ヒト ABCG2 と光線過敏症との関連性については未だ不明の点が多い.

### 3. ABCG2 の遺伝子多型に伴う薬物動態変動

ABCG2 遺伝子多型の日本人におけるアレル頻度は高く, 発現量および機能変化を伴わない 34G>A (V12M) は 19.2%, タンパク質発現量が約半分に低下する 421C>A (Q141K) は 31.9%, 終止コドンが生じ機能欠損となる 376C>T (Q126X) は 2.8% であると報告されている<sup>8)</sup>.

これらの遺伝子多型のうち, 機能低下を伴い頻度も高い 421C>A (Q141K) については臨床的によく研究されており, 薬物動態の変動としてはスルファサラジンの消化管吸収の上昇<sup>9)</sup>, ロスバスタチンやフルバスタチンの経口投与時の血中濃度の上昇などが報告されている. また, ゲフィチニブ投与に伴う下痢発症リスクの上昇や, ロスバスタチン服用時の LDL コレステロール低下作用の有意な亢進<sup>10)</sup> (421C を二つ持つヒトでは -50.2%, 421A を二つ持つヒトでは -57.0% であり, この違いは一般にスタチン系薬物の服用量を倍量にした際の LDL コレステロールの低下

率, 6% と比較しても大きい) などの薬理作用や毒性に関する知見も増え始めている. このように, ABCG2 の薬物動態制御因子としての重要性は認識されていたものの, ヒト生体内での生理的基質や生理機能については不明であった.

### 4. 尿酸排出トランスポーター ABCG2 と痛風発症リスク

ABCG2 の持つ意外な側面は, 近年の充実が目覚ましいゲノム情報をヒントに見出され, 高尿酸血症に引き続いて起こる生活習慣病である痛風の主要な病因遺伝子であることが示された<sup>9)</sup>.

台湾の研究グループにより, ヒト第 4 染色体長腕に未知の痛風病因遺伝子が存在する可能性が報告されていた<sup>11)</sup> が, 候補領域には多くの遺伝子が含まれており, 具体的な病因遺伝子は同定されていなかった. そこで, ABCG2 遺伝子がこの領域に存在すること, ABCG2 には機能変動を伴う頻度の高い遺伝子多型が存在すること, 既存の輸送基質との比較から尿酸が ABCG2 基質になりうると考えられたことなどの理由により, ABCG2 に着目し, 検討が進められた (ちなみに, 最近のゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS) 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 は多数報告されている<sup>12-14)</sup>).

ABCG2 発現細胞から調製した細胞膜小胞を用いて輸送実験を行った結果, ABCG2 は生理的濃度では飽和しない高容量性・低親和性の尿酸輸送を担うことが明らかとなった (図 1) (尿酸の溶解度の比較的高い高 pH 下での実験で

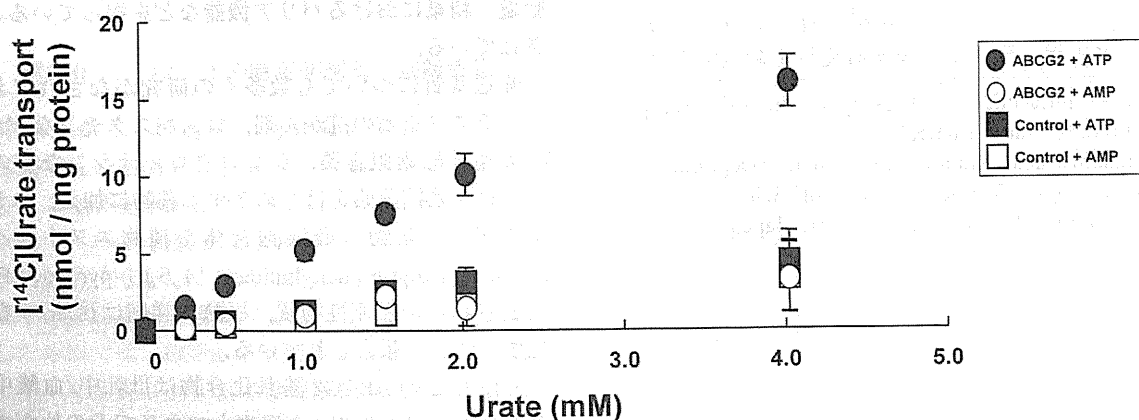


図1 ABCG2 による ATP 依存性尿酸輸送  
文献 3) より引用改変

ABCG2 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尿酸輸送実験を行った.

表1 ABCG2 機能低下に伴う痛風発症リスクの上昇

ABCG2 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3)より引用改変

ABCG2の遺伝子型の組み合わせに基づいて予測される ABCG2 機能低下の程度と痛風発症についての関連解析の結果を示す。機能低下の程度は、Q141Kで機能半分、Q126Xで機能消失として計算した。オッズ比は ABCG2の機能低下のない遺伝子型 (Q141K, Q126X がともに野生型)の組み合わせの場合との比較により計算した。

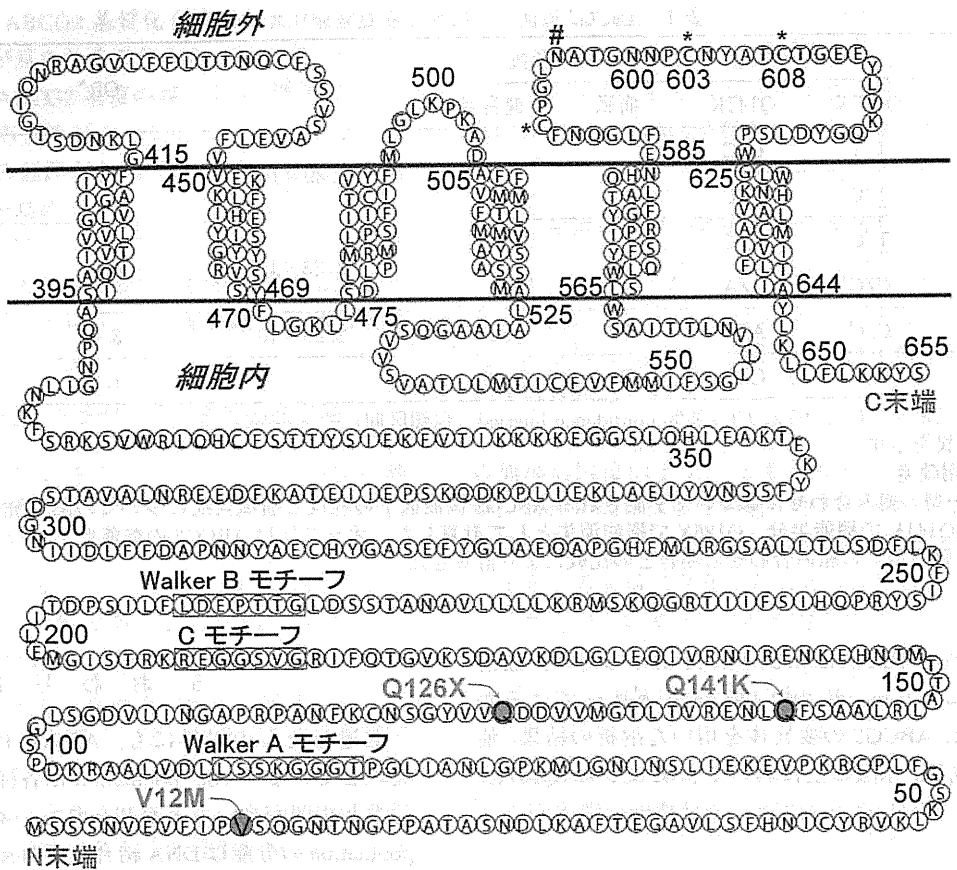
強引に求められた Km 値は 8.24 ± 1.44 mM であり、血清尿酸値 (例えば 7.0 mg/dL = 約 420 μM) と比べてはるかに高い<sup>3)</sup>。また、ABCG2の変異体を用いた解析の結果、他の輸送基質と同様、尿酸輸送においても 421C>A (Q141K) で機能の半減、376C>T (Q126X) では機能の消失が見られた (図 2)。

次に、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 遺伝子多型の関連性について量的形質座位 (quantitative trait locus, QTL) 解析を実施した結果、Q141K 変異の保持数が多いほど、血清尿酸値が上昇していた<sup>3)</sup>。また、ハプロタイプ頻度解析により、Q126X と Q141K の両変異は同じ染色体上には存在しないことが示された。そこで、両変異の頻度を日本人男性の痛風症例と健常者を対象に解析した結果、Q126X と Q141K の組み合わせから推定される尿酸輸送活性 (例えば、Q126X と Q141K を一つずつ持つヒトの機能は 1/4 と推定される) の低下に伴い、オッズ比で示される痛風発症リスクが最大で 25.8 倍も高まることが明らかとなった (表 1)<sup>3)</sup>。また、ABCG2 の機能低下は日本人の痛風症例の約 8 割にみられ、ABCG2 機能が正常なヒトと比べて 3 倍以上にリスクを高めることがわかった。これらの結果は、ABCG2 が生理的に尿酸の体外への排泄に関与していること、その機能低下が血清尿酸値および痛風発症リスクの上昇をもたらすこと、さらには ABCG2 が痛風の主要な病因遺伝子であることを示すものであった。

## 5. おわりに

上述したものの以外にも、ABCG2 は side population に高発現している<sup>15)</sup> (side population は各種組織に存在し幹細胞活性と相関が高いことが知られている細胞群であり、side population の分離は DNA 結合色素 Hoechst 33342 の ABCG2 による排出能を指標に行われている) など、実に多様な面を持つ分子である。一方で、未解明の研究課題も数多く残されており、side population における ABCG2 の生理的役割や、ABCG2 による尿酸動態制御のメカニズムなどは、今後の重要なテーマであろう。薬物動態制御因子・疾患リスク関連因子のどちらとしても ABCG2 の遺伝子多型情報は有用であり、来たる個別化医療においても、適切な薬物療法や予防医学に貢献するものと考えられる。

- 1) Doyle, L.A., Yang, W., Abruzzo, L.V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A.K., & Ross, D.D. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 15665-15670.
- 2) 高田龍平, 鈴木洋史 (2009) 薬物トランスポーター活用ライブラリー (羊土社). 第2章-3: BCRP, 153-155.
- 3) Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., Morimoto, Y., Naito, M., Nishio, K., Hishida, A., Wakai, K., Asai, Y., Niwa, K., Kamakura, K., Nonoyama, S., Sakurai, Y., Hosooya, T., Kanai, Y., Suzuki, H., Hamajima, N., & Shinomiya, N. (2009) *Sci. Transl. Med.*, 1, 5ra11.
- 4) Woodward, O.M., Kottgen, A., Coresh, J., Boerwinkle, E.,

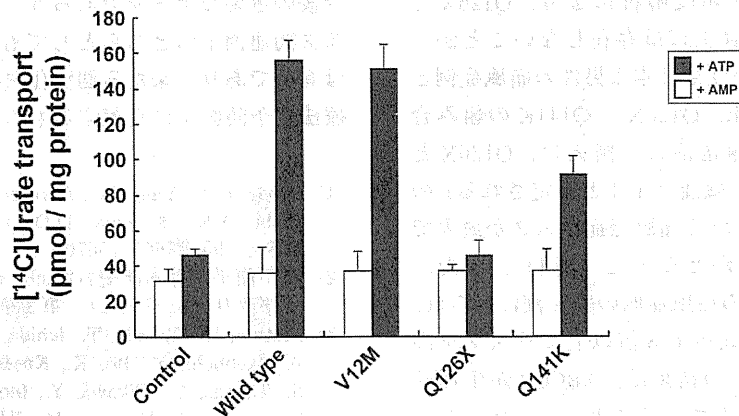


#: N型糖鎖結合部位 (N596)

\*: ジスルフィド結合部位 (C592, C603 and C608)

A) ABCG2 のトポロジーモデル

V12M, Q126X, Q141K は日本人に高頻度に見られるアミノ酸置換を伴う三つの遺伝子多型を示す。



B) ABCG2 変異体による尿酸輸送

野生型 ABCG2 または三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尿酸輸送実験を行った。

図2 ABCG2 の遺伝子多型と尿酸輸送活性の低下  
文献 3) より引用改変

- Guggino, W.B., & Kottgen, M. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 106, 10338-10342.
- 5) Jonker, J.W., Merino, G., Musters, S., van Herwaarden, A.E., Bolscher, E., Wagenaar, E., Mesman, E., Dale, T.C., & Schinkel, A.H. (2005) *Nat. Med.*, 11, 127-129.
  - 6) van Herwaarden, A.E., Wagenaar, E., Merino, G., Jonker, J.W., Rosing, H., Beijnen, J.H., & Schinkel, A.H. (2007) *Mol. Cell. Biol.*, 27, 1247-1253.
  - 7) Jonker, J.W., Buitelaar, M., Wagenaar, E., Van Der Valk, M. A., Scheffer, G.L., Scheper, R.J., Plosch, T., Kuipers, F., Elferink, R.P., Rosing, H., Beijnen, J.H., & Schinkel, A.H. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 99, 15649-15654.
  - 8) Maekawa, K., Itoda, M., Sai, K., Saito, Y., Kaniwa, N., Shirao, K., Hamaguchi, T., Kunitoh, H., Yamamoto, N., Tamura, T., Minami, H., Kubota, K., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Kamatani, N., Ozawa, S., & Sawada, J. (2006) *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 21, 109-121.
  - 9) Yamasaki, Y., Ieiri, I., Kusuhara, H., Sasaki, T., Kimura, M., Tabuchi, H., Ando, Y., Irie, S., Ware, J., Nakai, Y., Higuchi, S., & Sugiyama, Y. (2008) *Clin. Pharmacol. Ther.*, 84, 95-103.
  - 10) Tomlinson, B., Hu, M., Lee, V.W., Lui, S.S., Chu, T.T., Poon, E.W., Ko, G.T., Baum, L., Tam, L.S., & Li, E.K. (2010) *Clin. Pharmacol. Ther.*, 87, 558-562.
  - 11) Cheng, L.S., Chiang, S.L., Tu, H.P., Chang, S.J., Wang, T.N., Ko, A.M., Chakraborty, R., & Ko, Y.C. (2004) *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 498-503.
  - 12) Dehghan, A., Kottgen, A., Yang, Q., Hwang, S.J., Kao, W.L., Rivadeneira, F., Boerwinkle, E., Levy, D., Hofman, A., Astor, B.C., Benjamin, E.J., van Duijn, C.M., Witteman, J.C., Coresh, J., & Fox, C.S. (2008) *Lancet*, 372, 1953-1961.
  - 13) Kolz, M., Johnson, T., Sanna, S., Teumer, A., Vitart, V., Perola, M., Mangino, M., Albrecht, E., Wallace, C., Farrall, M., Johansson, A., Nyholt, D.R., Aulchenko, Y., Beckmann, J. S., Bergmann, S., Bochud, M., Brown, M., Campbell, H., Conneil, J., Dominiczak, A., Homuth, G., Lamina, C., McCarthy, M.I., Meitinger, T., Mooser, V., Munroe, P., Nauck, M., Peden, J., Prokisch, H., Salo, P., Salomaa, V., Samani, N.J., Schlessinger, D., Uda, M., Volker, U., Waeber, G., Waterworth, D., Wang-Sattler, R., Wright, A.F., Adamski, J., Whitfield, J.B., Gyllensten, U., Wilson, J.F., Rudan, I., Pramstaller, P., Watkins, H., Doering, A., Wichmann, H.E., Spector, T.D., Peltonen, L., Volzke, H., Nagaraja, R., Vollenweider, P., Caulfield, M., Illig, T., & Gieger, C. (2009) *PLoS Genet.*, 5, e1000504.
  - 14) Kamatani, Y., Matsuda, K., Okada, Y., Kubo, M., Hosono, N., Daigo, Y., Nakamura, Y., & Kamatani, N. (2010) *Nat. Genet.*, 42, 210-215.
  - 15) Zhou, S., Schuetz, J.D., Bunting, K.D., Colapietro, A.M., Sampath, J., Morris, J.J., Lagutina, I., Grosveld, G.C., Osawa, M., Nakauchi, H., & Sorrentino, B.P. (2001) *Nat. Med.*, 7, 1028-1034.

高田 龍平<sup>1)</sup>, 松尾 洋孝<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部附属病院薬剤部,

<sup>2)</sup>防衛医科大学校分子生体制御学講座)

---

A urate exporter gene *ABCG2/BCRP* and gout risk  
Tappei Takada<sup>1)</sup> and Hirota Matsuo<sup>2)</sup> (<sup>1)</sup>Department of  
Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, 7-3-1 Hongo,  
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, <sup>2)</sup>Department of Inte-  
grative Physiology and Bio-Nano Medicine, National De-  
fense Medical College)

## 高尿酸血症と腎輸送体

防衛医科大学校分子生体制御学講座

松尾洋孝

### はじめに

近年、高尿酸血症や痛風を含む common disease に関連する遺伝子の同定が急速に進んでいる。従来はその解析の困難さから、「common disease の遺伝学的解析は nightmare (悪夢) である」とまでいわれていた。しかしながら、ヒトゲノムの解読と、その後のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を含めたポストゲノム研究の飛躍的な進展により、もはやその言葉も過去のものとなった。高尿酸血症やそれに基づく痛風に関連する遺伝子も GWAS などにより明らかになってきており、その多くが輸送体 (トランスポーター) 分子であることも興味深い。

本稿では、血清尿酸値の変動を対象とした GWAS の最近までの知見について紹介し、高尿酸血症にかかわる腎輸送体を含む尿酸輸送体について概説したい。

### ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

ヒトゲノム情報の解読後、GWAS により common disease に関連する遺伝子の探索が盛んに行われるようになった。GWAS とは、わが国の RIKEN で開発されたゲノム全体の遺伝子多型を対象とした解析法であり、疾患関連遺伝

子の同定を可能とする有用な遺伝子解析法である。GWAS 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 50~100 万カ所選んで、注目する疾患の患者群と健常人群の間で比較すると、その出現頻度に違いがあるという原理に基づいている。この解析法が開発されて以来、尿酸値変動をはじめ、数多くの病態と遺伝子との関連が指摘されてきている。

一方で、疾患に関連する遺伝子が同定された後、SNP のみの限定された情報では、その分子病態を解明することが困難であることも多く、SNP 以外の配列を対象とした詳細な遺伝子解析や、候補となる分子機能の解析が必要であると考えられる<sup>1)</sup>。

血清尿酸値にかかわる GWAS は、表に示すように、2007 年以降、複数のグループにより実施されてきた。GWAS で指摘された尿酸値に関連する遺伝子のなかには、輸送体関連分子が多く含まれていることが特徴であり、これらを対象とした詳細な遺伝子解析や分子機能解析の併用により、後述するように、高尿酸血症の病態にかかわる分子が明らかとなってきた。

### 尿酸再吸収輸送体—痛風・高尿酸血症の治療標的分子—

#### 1. 尿酸再吸収輸送体 URAT1

腎臓における尿酸の動態においては、再吸収

#### *Hyperuricemia and renal urate transporters*

key words : 尿酸トランスポーター, ゲノムワイド関連解析, テーラーメイド医療



表 尿酸値を対象としたゲノムワイド関連解析(GWAS)

年	著者	対象数	対象	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, PJA2</i>	5
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>	6
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>	7
2008	McArdle, et al.	868 人	ドイツ系アメリカ人	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	8
2008	Dehghan, et al.	7,699 人 4,148 人	ヨーロッパ系白人 オランダ人 Rotterdam	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster</i>	18
2009	Kolz, et al.	11,024 人 3,843 人 28,141 人	アメリカ人白人 アメリカ人黒人 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-SOBN gene cluster</i>	22
2010	Kamatani, et al.	14,700 人	日本人	<i>URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9</i> <i>ABCG2, LRP2</i>	27

注：[ ]は replication study の対象を示す。

(文献 12 より引用, 改変)

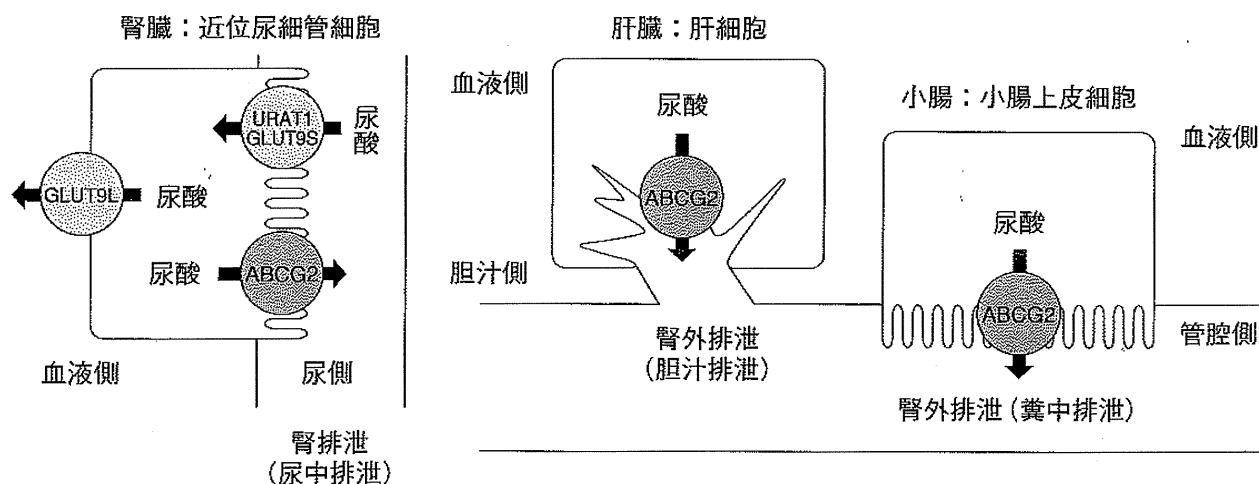


図 1 尿酸輸送体を介した尿酸の再吸収および排出の分子機構

腎臓の近位尿細管においては、URAT1 と GLUT9 の 2 つの腎輸送体が共同して尿酸の再吸収を司る。尿酸排泄輸送体 ABCG2 は尿酸の腎排泄(尿中排泄)および腎外排泄(腸管排泄)を司る。(文献 15 より引用, 改変)

や分泌を司る尿酸輸送体が重要な役割を担っているが、血清尿酸値を調整する役割を担う尿酸輸送体として同定されたのは、urate trans-

porter 1 (URAT1) が最初であった<sup>2)</sup>。URAT1 は、ヒトゲノム情報を活用することにより初めて同定された。本分子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輸送体であり(図1), 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併せて報告された<sup>2)</sup>。また, URAT1の機能が完全に消失する遺伝子変異により尿酸輸送体病である腎性低尿酸血症が引き起こされることも示され, ヒトの尿酸動態における URAT1の生理学的な重要性が示された<sup>2)</sup>。

数多くの生理活性分子がヒトゲノム解読前に同定されていたことを考慮すると, 最初の尿酸輸送体である URAT1が2002年になって初めて報告されたという事実は非常に興味深い。ひとつには, 尿酸輸送を含む尿酸動態の種差と, それに伴うヒトにおける特徴に起因している可能性がある。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, ヒトの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<sup>3)</sup>。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, 腎臓では再吸収を受け, さらに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, 輸送動態にかかわる分子機構やその異常に起因する疾患の解析については, 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<sup>1)</sup>。このような背景もあり, ヒトにおいて生理学的役割が明らかとなっている尿酸輸送体遺伝子は, URAT1を含めて, ヒトゲノム情報解読後の詳細な遺伝学的解析と分子機能解析の効果的な併用をすることにより同定されている<sup>1,4)</sup>。

## 2. 尿酸再吸収輸送体 GLUT9

腎臓における尿酸再吸収輸送体として, 次に同定されたのは, glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9)であった。血清尿酸値にかかわる GWASは, 2007年以降, 複数のグループにより実施され, 尿酸値に関係する遺伝子として GLUT9/SLC2A9が報告された(表)<sup>5~8)</sup>。これにより, GLUT9がヒトにおいて生理学的に重要

な尿酸輸送体遺伝子の候補であることが示された。

GLUT9の分子機能解析としては, Vitartらが GLUT9による尿酸輸送について GWASの報告の際に初めて記載し, さらに, その輸送特性( $K_m$ 値;  $890 \mu\text{M}$ )についても明らかにした<sup>7)</sup>。また, 彼らは GLUT9の機能が前述のベンズプロマロンにより (URAT1と比べて弱く)抑制されることも報告している<sup>7)</sup>。GLUT9による尿酸輸送能は, その後の報告でも確認され<sup>9~11)</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ほうが数十倍高いことが示されている<sup>10)</sup>。

また, 海上自衛隊の健康診断データベースを活用して, GLUT9遺伝子を対象とした低尿酸血症の臨床遺伝学的解析と分子機能解析を併用することで<sup>12)</sup>, GLUT9が腎性低尿酸血症の第2の病因遺伝子であることが同定され, そして, GLUT9が腎臓における尿酸再吸収の役割を担っていることが示された(図1)<sup>9)</sup>。この第2の病因遺伝子が同定されたことから, 腎性低尿酸血症は, URAT1変異によるものを「腎性低尿酸血症1型」, GLUT9変異によるものを「腎性低尿酸血症2型」と分類されるようになった<sup>12)</sup>。GLUT9には2つのアイソフォームが存在し, GLUT9L(long isoform)は, 腎臓の近位尿細管の血管側において尿酸再吸収を司ると考えられる。GLUT9S(short isoform)は管腔側で機能していると考えられるが, MDCK細胞という細胞株を用いた局在解析のみが報告されており, 今後, 免疫組織化学的解析などにより, その病態生理学的役割が明らかになることが期待される。このように, GLUT9が腎臓の近位尿細管の管腔側に局在する URAT1と共同して, ともに腎臓における尿酸再吸収を担っていることが示された。その後の報告により, GLUT9遺伝子のホモ変異により, 運動後急性腎不全や尿路結石を合併する重度の腎性低尿酸血症が引き起こされることがわかり<sup>13)</sup>, 上記の知見が支持される報告がなされた。GLUT9も URAT1と同様に,

血清尿酸値の調節において大きな役割を担っており、高尿酸血症や痛風の治療標的分子としてきわめて有望であると考えられる。

## 尿酸排泄輸送体—痛風・高尿酸血症の主要病因分子—

### 1. 尿酸排泄輸送体 ABCG2

ATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 2 (ABCG2/BCRP) は抗癌薬などの薬剤の排出を司る輸送体であることが知られていたが、最近、尿酸を体外へ排泄する重要な輸送体であることがわかってきた。それまで、ABCG2 が輸送する内因性の物質としてポルフィリン以外はほとんど知られておらず、尿酸は ABCG2 の重要な内因性の輸送物質であると考えられる。ヒトの尿酸排泄のうち、腎臓から尿中に排泄される腎排泄が 2/3 を占め、残りの 1/3 は腸管から糞中への排泄などを含む腎外排泄によることが知られている。ABCG2 は、尿酸排泄臓器である腎臓のほか、小腸などにも強く発現しており、尿酸の腎排泄<sup>14,15)</sup>のほか、腎外排泄、すなわち腸管排泄<sup>15)</sup>などにもかかわることが示唆されている。

表に示す血清尿酸値にかかわる GWAS に先立ち、痛風を認める台湾の先住民 21 家系を対象としたゲノムワイド連鎖解析 (genome-wide linkage analysis) から、第 4 染色体長腕に、痛風の病因遺伝子の候補領域が存在することが報告された<sup>16)</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った。なお、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 ABCG2 が含まれていた。その後、血清尿酸値に関する GWAS の結果、ABCG2 を含む輸送体遺伝子が関連することが報告された (表)。ABCG2 が、高容量性尿酸排泄輸送体 ABCG2 をコードしており<sup>15)</sup>、この遺伝子における輸送機能低下をきたす変異が痛風と関連していることも報告されている<sup>14,15)</sup>。さらに、ABCG2 遺伝子における高い頻度の SNP

の組み合わせが痛風の発症に重要であり、痛風の主要な病因であることが見出された<sup>15)</sup>。ABCG2 のヒトの体内における機能を検討するためには、ある程度の規模のヒトの集団を対象とした遺伝学的解析が必要であった。そこで、739 例の日本人の健康診断受診者のゲノムサンプルを用いて、血清尿酸値と ABCG2 の変異との関係について量的形質座位 (quantitative trait locus: QTL) 解析という遺伝子解析を実施したところ、機能低下型 SNP があることにより血清尿酸値が有意に上昇することがわかった。この QTL 解析の結果と ABCG2 の局在に関する過去の報告により、図 1 のような腎臓や腸管における尿酸排泄 (腎排泄と、腸管排泄を含む腎外排泄) が、ABCG2 の生理学的な機能であることが示された<sup>15)</sup>。

さらに、尿酸値正常の対照群男性 865 例と痛風患者群男性 161 例を対象とした症例対照研究によって、ABCG2 の機能低下が及ぼす痛風のリスクについて評価したところ、ABCG2 に何らかの機能低下がある症例では 3 倍以上の痛風発症リスクを認め、そのうち、25% 以下まで機能が低下している場合は約 26 倍の発症リスクを認めることがわかった (図 2)<sup>15)</sup>。さらに、ABCG2 に機能低下がある症例は痛風患者の 8 割を占め、そのうち 25% 以下まで機能が低下している症例の割合は、対照群の 0.9% に比して、患者群では約 10% であったことから、ABCG2 が痛風の主要な病因遺伝子であることがわかった (図 2)<sup>15)</sup>。この ABCG2 に関する研究については、他誌<sup>4,17)</sup> に詳細を紹介した。生活習慣病を含む common disease を対象とした GWAS などの解析において、リスクを高める遺伝子が同定される場合、1.5 倍以下のリスクであることが多いのが現状である。ABCG2 遺伝子のように、8 割もの症例において 3 倍以上のリスクを認めるような主要病因遺伝子の同定は、これまでの common disease の研究においてはほとんどなされておらず、common disease のゲノムテーラメイド医療 (個人差医療) の実現化を考えるうえでも重要な知見である。

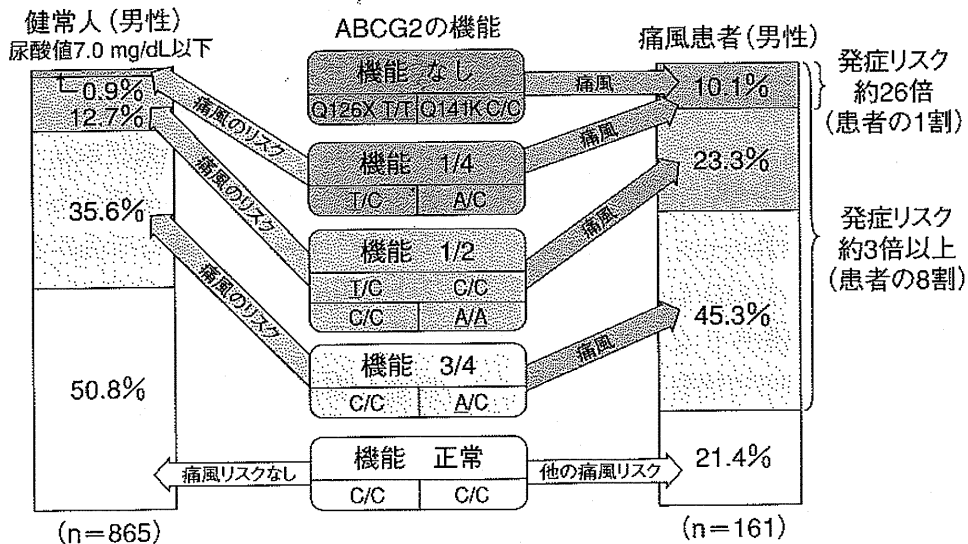


図 2 尿酸排泄輸送体 ABCG2 の機能低下をきたす個人差と痛風発症の関係  
下線はリスク変異を示す。

(文献 15 より引用, 改変)

## 2. ABCG2 以外の尿酸排泄輸送体

解析対象数をさらに多くした GWAS を実施することにより, *GLUT9* 以外に, *ABCG2*, *SLC17A3* を含む遺伝子領域が尿酸値の変動にかかわっていることが報告された(表)<sup>18)</sup>。しかしながら, *SLC17A3* のように, GWAS で同定された領域が, *SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4* と複数の輸送体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 などにより同定された SNP が, 複数の遺伝子のうち, ど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。そのため, それを解決して, 生理学的な血清尿酸値の調節において真に重要な遺伝子を同定するためには, GWAS 後の更なる詳細な解析が必要である。*SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4* のうち, *NPT1/SLC17A1* については, その遺伝子の SNP と痛風の発症との関連について Urano ら<sup>19)</sup> が報告している。*NPT1/SLC17A1*<sup>20)</sup>, *NPT4/SLC17A3*<sup>21)</sup> とともにそれぞれ尿酸を輸送することが報告されており, *SLC17A3-SLC17A1-SLC17A4* の遺伝子領域においてどの輸送体遺伝子が生理学的な尿酸値の調節において重要であるのか, これらの知見を基に今後解明されて

いくものと考えられる。

さらに, これまでの GWAS の成果を基にして, 2万8千人以上を対象としたメタ解析が実施され, 尿酸値の変動にかかわるさらに多くの遺伝子群が報告された<sup>22)</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。輸送体遺伝子の領域としては, *URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11, MCT9/SLC16A9* があげられ, そのほかに, *PDZK1, GCKR, LRRC16A-SCGN* といったさまざまな遺伝子領域も報告された(表)。上記のうち, *LRRC16A-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>23)</sup>。このメタ解析において, *URAT1* の SNP と尿酸値変動とのかかわりが GWAS によっても初めて報告された<sup>22)</sup>。*OAT4* については尿酸輸送活性があることがすでに示されており<sup>24,25)</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。*PDZ* ドメインタンパク質 *PDZK1* は, *URAT1* をはじめとする輸送体と結合してその機能を高めるため<sup>26)</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ものが期待される。