

その後、Kamatani らにより、日本人における GWAS の結果も発表されており、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、新たな関連遺伝子として *LRP2* が報告された(表)²⁷⁾。これらの遺伝子と尿酸関連疾患との関係についても、今後の研究の進歩が期待される。

ABCG2 以外の尿酸排泄輸送体の遺伝子は、GWAS で見出されたこれらの輸送体関連遺伝子を含むもののなかから解明されていくことが期待される。

おわりに

尿酸輸送体は、高尿酸血症やそれに基づく痛風の治療標的分子としても注目されているのみならず、主要病因分子としても重要であることを述べた。腎臓の尿酸再吸収輸送体は、血清尿酸値の調節において大きな役割を担っており、既存の高尿酸血症・痛風治療薬の分子ターゲットである。また、尿酸の 2/3 が腎臓から尿中に排泄されるために、尿酸排泄においても、腎臓の尿酸輸送体は大きな役割を果たしているが、一方で、腎臓以外の腸管などにおいて尿酸排泄を担っている尿酸輸送体についてもわかってきた。このような尿酸排泄輸送体の遺伝子の個人差は日本人の約半数に認められることもわかっており、その個人差が、common disease の一つである痛風の主要病因であることは、ゲノムテラメイド医療の実現化を考慮するうえでも興味深い事実である。今後、ヒトの腎輸送体を含む尿酸輸送体の生理学的機能と病態生理学的役割の全容が明らかとなり、高尿酸血症と痛風の診断および治療において役立つ知見が得られることが大いに期待される。

REFERENCES(参考文献)

1. 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.
2. 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.
3. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, et al. Urate oxidase : primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 9412-6.
4. 松尾洋孝. 痛風の病因遺伝子. 痛風と核酸代謝 2010 ; 34 : 159-69.
5. 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.
6. Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. *SLC2A9* influences uric acid concentrations with pronounced, sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-6.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. *SLC2A9* is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e197.
11. 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.
12. 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 : 9-20.
 13. Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
 14. 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 USA* 2009 ; 106 : 10338-42.
 15. 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.
 16. Cheng LS, Chiang SL, Tu HP, et al. Genomewide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 498-503.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 木村弘章, 市田公美, 細山田 真, 他. 近位尿細管管腔膜側に存在するヒト有機陰イオントランスポート 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.

遺伝性低尿酸血症

市田公美

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、このうち尿酸産生量より排泄能のほうが、血清尿酸値の決定に大きく関与していることが明らかになっている。この尿酸排泄に関与しているのが、尿酸を輸送するトランスポーターであるが、近年までその実体は不明のままであった。

遺伝性低尿酸血症には、産生低下型低尿酸血症と排泄亢進型低尿酸血症があり、後者に属する腎性低尿酸血症が日常遭遇する遺伝性低尿酸血症のほとんどを占めている(図1)。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し、低尿酸血症を示す疾患である。腎性低尿酸血症の原因として尿酸トランスポーターの異常が想定されていたが、無症状と考えられていたことと尿酸トランスポーター研究が進んでいなかったことにより、疾患への理解は十分ではなかった。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¹⁾。この報告を契機に、尿酸を輸送するトランスポーターが多く報告されるようになった。さらに最近、全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) により血清尿酸値と関連を示す遺伝子の検討がなされ、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 glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1) が、URAT1 と同様に腎性低尿酸血症の原因遺伝子であることが明らかになった²⁾。また、抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与することが知られていた ATP-binding cassette, subfamily G, member 2 (ABCG2) が尿酸トランスポーターであり、その機能低下により高尿酸血症をきたすことも明らかになるなどの、尿酸輸送研究における注目すべき進展がみられた^{3,4)}。

本稿では、現在までに明らかになった尿酸トランスポーターと腎性低尿酸血症の関係につき概説する。

腎臓における尿酸の動態と尿酸トランスポーター

1日に約700mgの尿酸が体外に排泄され、その尿酸の約7割が腎臓から、残りは主に消化管から排泄される。血液中の尿酸の約90%は蛋白と結合せず遊離しており、糸球体で濾過された後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体を通じた尿酸の6~10%が尿中に排泄される。尿酸が再吸収または分泌されるためには、尿酸が細胞膜を越えて輸送される必要があり、これはトランスポーターを介して行われる。これらのトランスポーターのなかで、尿酸の再吸収に働くトランスポーターの欠損により、腎性低尿酸血症が起こる可能性が高いと考えられる。

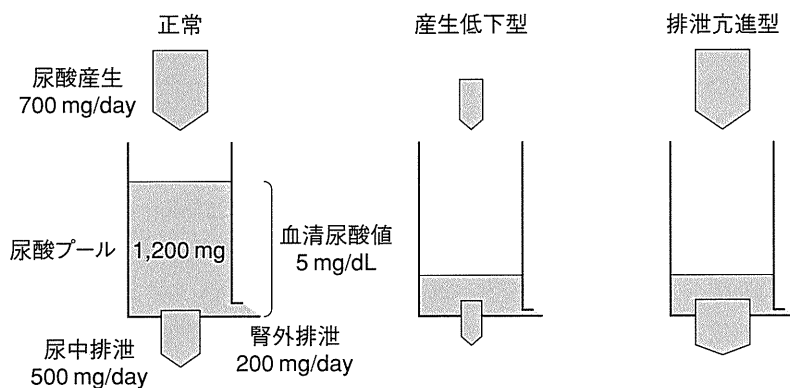


図1 低尿酸血症の病型

有機酸トランスポーターである organic anion transporter 1 (OAT1) の相同体の検索から、2002 年に URAT1 が同定された¹⁾。URAT1 は近位尿細管の管腔側膜に発現し、生体内では乳酸などを交換基質として尿酸の再吸収に働き、尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンやプロベネシドの作用点になっている¹⁾。URAT1 の欠損による腎性低尿酸血症では、尿酸クリアランス CUA が著しく高い値を示すことから、URAT1 は近位尿細管の管腔側膜における尿酸再吸収の中心的役割を担っていると推定される。

GLUT9/URATv1 は、GWAS により血清尿酸値と関連を示す遺伝子として報告された^{2,5~7)}。GLUT9/URATv1 は基底側膜に発現し、当初グルコーストランスポーターのファミリーである GLUT9(後に、その電位依存性の尿酸輸送から URATv1 の呼称が提案された)として同定されていた。GLUT9/URATv1 が尿酸を輸送することは Vitart らによって報告され、後に Anzai らにより詳細な検討が行われた^{8,9)}。その後、この欠損により腎性低尿酸血症を発症すること、その血清尿酸値が URAT1 の欠損と同程度の低い値を示すことが報告されたことから、GLUT9/URATv1 が基底側膜において尿酸再吸収の方向に中心的に働いていることが証明された^{10,11)}。なお、このトランスポーターにはアイソフォームがあり、*in vitro* では管腔側膜に発現すると報告されているが、詳細は明らかになっていない¹²⁾。

その他の、現在までに報告された尿酸トランスポーターを図 2 に示す。このほかに、monocarboxylic acid transporter 9 (MCT9) が 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) により血清尿酸値に影響を及ぼすことが、GWAS により報告されている^{7,10,13~16)}。

腎性低尿酸血症

1. 疫学

明確な低尿酸血症の基準はなく、低尿酸血症の診断のための血清尿酸値の下限は、報告者により 1.5 から 4 mg/dL まで幅がある。しかし、最近では血清尿酸値 2 mg/dL 以下を低尿酸血症としている報告が多くなっている。

腎性低尿酸血症と診断するためには、尿中尿酸排泄量や CUA を測定する必要があるため、疫学研究では低尿酸血症としての報告が多い。しかし、わが国で日常遭遇する無症状の低尿酸血症は、腎性低尿酸血症がそのほとんどを占めている。一般に女性の血清尿酸値は男性よりも 2 mg/dL 程度低いいため、女性の低尿酸血症の頻度のほうが男性より少し高い傾向にある。低尿酸血症の頻度は、男性 0.14~

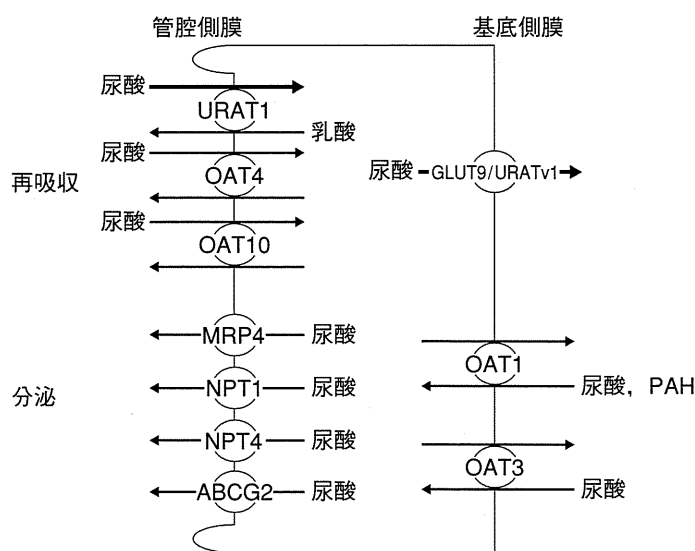


図 2 尿酸トランスポーター
PAH: パラアミノ馬尿酸

0.22%, 女性で 0.25~0.40% と報告されている¹⁷⁾。また、症例報告数が日本人やユダヤ人に多いことから、人種差もあることが推定されていた。

2. 遺伝子異常

腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* と GLUT9/URATv1 をコードしている *SLC2A9* が報告されている。腎性低尿酸血症の原因遺伝子として *SLC2A9* が同定されたことにより、*SLC22A12* 変異によるものが腎性低尿酸血症 1 型 (RHUC1, renal hypouricemia type 1, OMIM 220150)、*SLC2A9* 変異によるものが腎性低尿酸血症 2 型 (RHUC2, renal hypouricemia type 2, OMIM 612076) と分類されるようになった。URAT1 の欠損により、多くの場合血清尿酸値 1 mg/dL 以下の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い、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ている。日本人の腎性低尿酸血症の 80~90% に遺伝子 *SLC22A12* の変異が認められる。日本人の腎性低尿酸血症の特徴は、*SLC22A12* において W258Stop となる変異 G774A が、*SLC22A12* の遺伝子変異の 80% 近くを占めていることである¹⁸⁾。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^{19,20)}、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。韓国における G774A 変異のアレル頻度は 1.10% と報告されており²¹⁾、日本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ている²²⁾。

最近, GLUT9/URATv1 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^{10,11)}。報告数は多くはないが, GLUT9/URATv1 の欠損による低尿酸血症は URAT1 欠損と同程度の血清尿酸値であることから, GLUT9/URATv1 が基底側膜において尿酸の再吸収に重要な働きをしていることが明らかである。しかし, わが国における GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症の頻度は, URAT1 に比し著しく少ない。

3. 臨床症状

常染色体劣性遺伝形式をとることが多い。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。しかし, 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ル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, 尿路結石や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¹⁸⁾。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, 健常者においても発症する可能性があるが, 運動後急性腎不全の約半数は基礎疾患として腎性低尿酸血症を認める²³⁾。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, 詳細に問診をすると, 腎性低尿酸血症患者の 10%近くに疑わしい症状の経験または既往を認める。また, ヘテロ接合型の原因遺伝子の欠損でも, 運動後急性腎不全を認めることがあるので注意が必要である¹⁸⁾。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。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は明らかになっていない²⁴⁾。

典型的な症状は, 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, 再発例が多い²⁵⁾。

前述の画像検査の所見から, 発症機序として腎臓の血管攣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て腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣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, 活性酸素のスカル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。最近の報告では, 運動により酸化ストレスが増加するとき, 腎性低尿酸血症では, biological antioxidant potential (生体抗酸化力) がさらに低下しているとの報告もされている²⁶⁾。

おわりに

腎性低尿酸血症は重篤な疾患ではなく, 運動を活発に行うことの多い若年者を中心に運動後急性腎不全が散見されるが, その短期予後は悪くない。しかし, 知らない間に運動後急性腎不全を繰り返した場合の長期予後は明らかになっておらず, しかもその発症機序は, 詳細に解明されたとは言い難い。

腎性低尿酸血症は, 日本人に多い疾患である。したがって, わが国を中心に本疾患および合併症の臨床や機序が解明され, 本疾患の原因となる遺伝子変異を持つ人に対する的確な指導や治療が行えるようになることが望まれる。

利益相反: 申告するべきものなし

文献

1. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417: 447-452.
2. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet* 2007; 3: e194.
3. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, Boerwinkle E, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 10338-10342.

4. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, 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.
5. Doring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-436.
6. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, Wiedmann S, 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.
7. McArdle PF, Parsa A, Chang YP, Weir MR, et al. Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2874-2881.
8. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 437-442.
9. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 26834-26838.
10. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 744-751.
11. Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
12. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9) : alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 16229-16236.
13. van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, Wolffenbuttel BH, et al. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 387-395.
14. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, 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 : 279-286.
15. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1232-1234.
16. Polasek O, Jeroncic I, Mulic R, Klismanic Z, 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 : 32-39.
17. 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 : 821-839.
18. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, 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 : 164-173.
19. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, et al. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 935-944.
20. Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M, Yamanaka H, 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 : 2576-2577.
21. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, Kang HK, et al. Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 661-666.
22. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, Kamitsuji S, et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008 ; 74 : 243-251.
23. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after an aerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002 ; 91 : 559-570.
24. 石川 勲. 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢 : 金沢医科大学出版局, 2006.
25. Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, et al. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia : results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1447-1453.
26. Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, et al. Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 869-871.



話題

尿酸トランスポーター*

市田 公美**

Key Words : renal hypouricemia, URAT1, GLUT9/URATv1, ABCG2

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。高尿酸血症は、尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型と両者をあわせ持った混合型に分類される。この中で、尿酸排泄低下型と混合型、すなわち尿酸排泄低下型を示す高尿酸血症が90%近くを占めている。さらに多少の尿酸産生過剰状態が存在しても、尿酸の排泄能の低下がなければ高尿酸血症をきたしにくいことが知られている。このように腎臓における尿酸輸送能が血清尿酸値を大きく規定する因子であり、腎臓において尿酸は再吸収と分泌が尿細管で行われている。これらの輸送のためには、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り、それは尿酸を輸送する尿酸トランスポーターにより行われている。この尿酸トランスポーターが、腎臓における尿酸排泄能を考える上で重要であることは明らかである。それにもかかわらず、これらの尿酸トランスポーターについては、最近まで詳細は明らかにされていなかった。2002年になり、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、さらにこのトランスポーターの欠損により腎性低尿酸血症が発症することが明らかになった¹⁾。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り、徐々に尿酸輸送に関する知見が集積されつつある。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、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)/URATv1や抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与することが知られていた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。本稿では、現在までに明らかになった尿酸トランスポーターにつき概説する。

腎臓における尿酸動態

腎臓における尿酸の動態のモデルとして、長い間 4 component modelと呼ばれる仮説が広く支持されてきた。この仮説では、血漿中の尿酸の約90%は蛋白と結合せず遊離しており、その遊離した尿酸は、①糸球体を自由に通過、②近位尿細管でほとんどが再吸収される、③その後、糸球体を通過した量の約50%にあたる尿酸が分泌される、④さらに再度、約40%が再吸収(分泌後再吸収)され、最終的に糸球体濾過量の約10%の尿酸が尿中に排泄される(図1)。この仮説は、ヒト以外の種に対するストップフロー法、マイ

* Urate transporters.

** Kimiyoshi ICHIDA, M.D.: 東京薬科大学薬学部病態生理学教室(〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1); Department of Pathophysiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo 192-0392, JAPAN

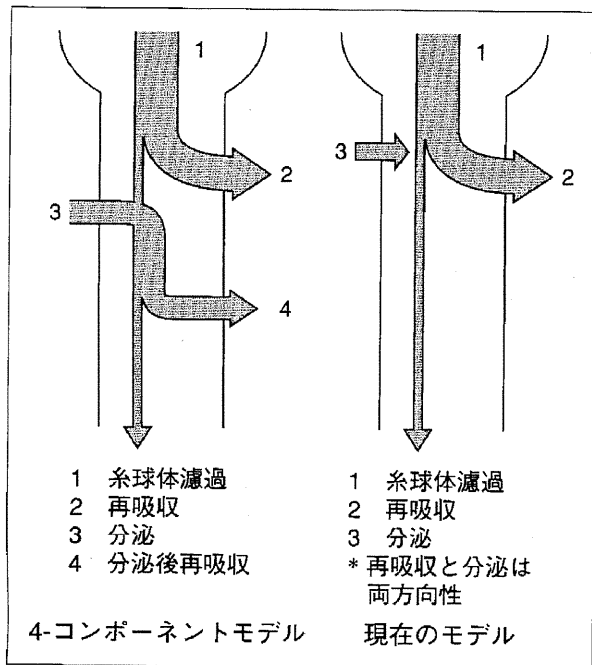


図1 腎臓における尿酸動態のモデル

クロパンクチャー法などによる実験結果と抗結核薬pyrazinamide (PZ)が持つ尿酸排泄抑制作用が近位尿細管での尿酸の分泌を阻害することにより発現することを前提としたクリアランススタディーの結果解釈をもとに導かれた。すなわち、PZを前投与してからprobenecid (PB)を投与するとPZがPBの尿酸排泄促進作用を阻害する現象が観察されていた。この現象は、PZが作用する部位より遠位側にPBの作用する再吸収部位が存在すれば説明しやすいため、分泌後再吸収の概念が生まれた。PZの尿酸排泄抑制作用は、尿酸再吸収の亢進または尿酸分泌の阻害の2つの可能性が考えられるが、十分な検証がされないままPZの作用は尿酸分泌の抑制によると考えられ、4 component modelが構築された。

その後1985年になり、イヌの近位尿細管の刷子縁のvesicleを用いた実験で、PZは尿酸の再吸収を促進することにより、尿酸の排泄を低下させることが明らかにされた²⁾。しかし、その後このPZの作用機序に関する研究があまり行われなかったため、根強く4 component modelが支持されてきた。現在、尿細管で再吸収されたPZの代謝産物であるpyrazine carboxylic acidがURAT1を介して尿酸が再吸収される際に分泌され、尿酸再吸収を促進すると考えられている。したがって糸球体を自由に通過した後、尿細管において

尿酸の再吸収と分泌が両方向性に行われ、その後の尿酸の分泌後再吸収の存在は明らかではない。そして、これらの尿酸輸送に複数のトランスポーターが関与していることが実証されている。

尿酸を輸送するトランスポーター

尿酸を輸送するトランスポーターの分子として、human urate transporter (UAT), type I sodium-dependent inorganic phosphate transporter 1 (NPT1), organic anion transporter 1 (OAT1), OAT 3, URAT1, GLUT9/URATv1やABCG2などが報告されている¹⁾³⁾⁻⁵⁾(図2)。これらの中で、UATが最も早くクローニングされたが、現在UATが尿酸トランスポーターである十分な研究結果は得られていない。

1. 尿酸の再吸収に働くトランスポーター

(1) URAT1 (SLC22A12)

有機アニオントランスポーター(OAT)ファミリーを同定する作業において、URAT1はクローニングされた。URAT1をコードする遺伝子SLC22A12は、OAT4をコードするSLC22A6と相同性を持ち、近傍に存在することから、OATファミリーとして同定され、基質特異性などが調べられた。近位尿細管の管腔側膜に存在し、尿酸/アニオン交換輸送体であり、生体内では乳酸などを交換基質として、尿酸の再吸収に働く。URAT1の欠損により尿への尿酸排泄が亢進し血清尿酸値が低値を示す腎性低尿酸血症を発症する¹⁾。URAT1の尿酸輸送のKmは $371 \pm 28 \mu\text{M}$ で、URAT1に親和性を示す基質として、乳酸、ニコチン酸、ケトン体、PBやbenzbromarone (BB)、そしてpyrazine carboxylic acidなどがあり、尿酸排泄促進薬であるPBやBBの作用点がURAT1であることが明らかになった。また、URAT1の欠損により血清尿酸値 1 mg/dl 以下となる著しい腎性低尿酸血症を呈することから、生体内で尿細管の管腔側膜における尿酸再吸収の中心的な役割を担っていることが明らかになっている¹⁾⁶⁾。

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腎性低尿酸血症である。腎性低尿酸血症の責任遺伝子として、本遺伝子とGLUT9/URATv1が同定されている¹⁾⁷⁾⁸⁾。URAT1の遺伝子

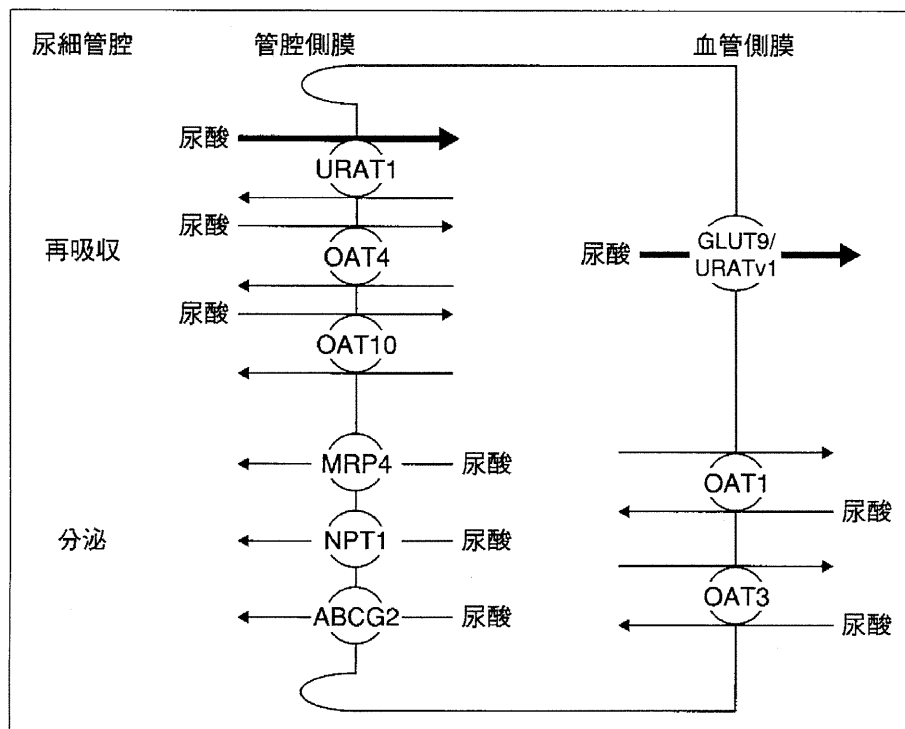


図2 尿細管における尿酸トランスポーター

表1 GWASにより報告されている尿酸関連遺伝子

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

変異の中で、日本人ではナンセンス変異G774Aが最も多く⁶⁾、健常者におけるアレル頻度は2.3~2.37%と高率である⁹⁾。他の人種に比較して、日本人の腎性低尿酸血症の報告が著しく多いのは、アジア大陸においてG774A変異が起こり、日本にわたってくる際に創始者効果により日本人にURAT1のG774Aが多くなったためである¹⁰⁾。

(2) GLUT9/URATv1 (*SLC2A9*)

2007~2008年にかけてGWASにより血清尿酸値の変動に関連がある遺伝子として、グルコーストランスポーターに分類されていたGLUT9をコードしている遺伝子*SLC2A9*が報告された^{11)~13)}。なお、後にその輸送特性からGLUT9はURATv1との呼称も提案されたため、本稿ではGLUT9/URATv1

と表記する。その後、GWASにより多くの遺伝子が血清尿酸値の変動に関連があるとして報告された(表1)。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験によるGLUT9/URATv1による尿酸輸送活性は、Vitartら、CaulfieldらやAnzaiらのそれぞれの実験系で、 K_m 値 $890\mu\text{M}$ 、 $981\mu\text{M}$ 、 $365\pm 42\mu\text{M}$ と報告されている⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。当初、主な輸送基質である可能性が想定されていたグルコースやフルクトースなどは、現在あまりGLUT9/URATv1を介しては輸送されないと考えられている⁷⁾¹⁴⁾。また、BBがGLUT9/URATv1による尿酸輸送を抑制することが示されている⁷⁾¹⁴⁾。この抑制は、URAT1を介した尿酸輸送に対するBBの抑制ほどではない。しかし、URAT1完全欠損によ

腎性低尿酸血症症例に対するBB投与により、有意差はないもののBBによる尿酸排泄促進効果が多少認められている¹⁵⁾。したがって、臨床上BBにはGLUT9/URATv1を作用点とした尿酸排泄促進作用もわずかにあるのかもしれない。さらに、GLUT9/URATv1の欠損が腎性低尿酸血症の原因となること、しかも完全欠損による腎性低尿酸血症は、URAT1完全欠損と同様に、血清尿酸値1.0mg/dl以下となることが報告された。これにより、血管側膜においてGLUT9/URATv1は尿酸の再吸収方向への輸送に重要な働きをしていることが証明された⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。GLUT9/URATv1完全欠損による腎性低尿酸血症では、まだ例数は少ないものの尿中尿酸排泄率(C_{UA}/C_{Cr})が1.9程度とURAT1完全欠損によるものよりも著しく高い¹⁶⁾¹⁷⁾。これは尿細管管腔側膜にはURAT1以外にも尿酸トランスポーターが存在するのに対し、血管側膜ではGLUT9/URATv1以外には尿酸トランスポーターが想定されていないという、現在考えられている近位尿細管における尿酸トランスポーターによる輸送モデルが実態に近いことを示していると思われる。なお、GLUT9/URATv1にはアイソフォームが存在し管腔側膜に発現しているが、管腔側膜におけるGLUT9/URATv1を介した尿酸輸送の方向は明らかになっていない。

(3) OAT4 (*SLC22A11*) と OAT10 (*SLC22A13*)

OAT4は腎臓と胎盤に発現しており、エストロン硫酸などの有機酸を輸送する。腎臓では近位尿細管の管腔側膜に発現し、尿酸を輸送することが報告され、尿酸再吸収に働いていると考えられていたが、生体内における尿酸輸送にどの程度関与しているか不明であった¹⁸⁾。近年、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、OAT4も指摘されていることから、ある程度生体内において腎臓における尿酸輸送に寄与していることが実証された¹⁹⁾²⁰⁾。

OAT10は腎臓の管腔側膜に強く発現しているトランスポーターで、基質が同定されていなかったhuman organic cation transporter like 3 (hORCTL3)の基質の検討により、ニコチン酸を輸送する有機アニオントランスポーターであることが判明し、OAT10と命名された。同時に、尿酸も輸送することが確認されたが低親和性の

尿酸トランスポーターであると報告された²¹⁾。生体内における尿酸輸送への寄与に関しては、これからの検討が必要である。

2. 尿酸分泌に働くトランスポーター

(1) 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breast cancer resistance protein (BCRP)として薬剤耐性の乳癌細胞からクローニングされ、小腸、肝臓、腎尿管などの頂側膜に発現し、有機アニオン系化合物の排泄を行う。このABCG2が痛風の発症に関連していることが同時に2つのグループから報告された²²⁾²³⁾。第4染色体長腕に痛風に関連遺伝子の候補領域の存在が報告され、ABCG2は候補領域内にあったことから痛風に関連遺伝子の可能性につき解析が始まっていた。その後、GWASによってABCG2は血清尿酸値の変動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²³⁾。

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、2.8%および31.9%であり、これら2つの一塩基多型が高頻度で認められる²⁴⁾。変異体を用いて尿酸の輸送能を検討すると、Q126Xにより機能が消失するのに対し、Q141Kは機能が半分に減少する²³⁾。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)。さらに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²²⁾²³⁾。

(2) NPT1 (*SLC17A1*) と MRP4 (*ABCC4*)

NPT1は腎臓の近位尿細管細胞の管腔側膜に発現しており、尿酸、パラアミノ馬尿酸(PAH)を含む有機酸の輸送をすることが報告された⁴⁾。PAHの輸送はクロールイオン感受性であり、濃度較差から有機酸の分泌に働くと考えられる。URAT1

表2 ABCG2機能低下と痛風の発症リスク

| 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 | 3.39×10^{-21} | 25.8 | 10.3~64.6 |
| 機能 1/2 以下 | <u>T/C</u> | A/C | 37 | 110 | 2.23×10^{-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 | 2.29×10^{-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)および C/C(Q126X)の場合との比較により計算した。機能低下を示すアレルには、下線を引いた。

(文献²³⁾より引用改変)

の尿酸輸送に関する報告より早い時期に、NPT1は尿酸を輸送することが報告されたが、尿酸輸送に関する報告は一報のみであり、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⁴⁾。最近のGWASや詳細な機能解析により、NPT1の尿酸輸送能が確認され、血清尿酸値に影響を与えるトランスポーターであることが明らかになった¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾。

Multidrug resistance protein(MRP)4は、種々の薬物の排泄に関与するMRPファミリーに属するABCトランスポーターである。前立腺をはじめ、胃、副甲状腺、膀胱、神経、卵巣、腎臓や肝臓などの多くの組織に発現している。MRP4安定発現細胞における尿酸輸送のKmは $1.5 \pm 0.3 \text{mM}$ で、Vmaxは $47 \pm 7 \text{pmol/mg protein/min}$ と報告され、腎臓では管腔側膜において尿酸分泌に働いていると考えられる²⁷⁾。しかし、GWASでは血清尿酸値の変動との関連は認められていない。

(3) OAT1(SLC22A6)

ヒトのOAT1は、PAHなどを輸送する有機アニオントランスポーターとして、ヒトのOATファミリーの中で最初にクローニングされた。OAT1は近位尿細管細胞の血管側膜に存在し、幅広い基質特異性を持ち有機酸である尿酸も輸送する。尿酸輸送の方向は、 α -ケトグルタル酸を交換基質とし、尿酸を細胞内へ輸送し、尿酸分泌の方向に働くと考えられている。OAT1の尿酸輸送のKmは $943 \pm 84 \mu\text{M}$ で、Vmaxは $1,286 \pm 162 \text{pmol/mg protein/min}$ である²⁸⁾。OAT1の機能低下または欠失により、尿酸の排泄が低下し、排泄低下型高尿酸血症を呈する可能性があるが、排泄低下型高尿酸血症におけるOAT1の遺伝子異常は報告さ

れていない。またGWASによる解析により、OAT1は血清尿酸値の変動と関連が指摘されていないが、Oat1ノックアウトマウスでは尿中尿酸排泄が低下していることから、生体におけるある程度の尿酸輸送への関与が推定されている²⁹⁾。

(4) OAT3(SLC22A8)

OAT3は、OAT1と同様に近位尿細管細胞の血管側膜に存在し、基質特異性もOAT1と重複している部分が多い⁵⁾。しかし、OAT1が交換輸送体であるのに対し、当初OAT3はuniporterとして考えられていた。また、基礎実験ではOAT3を介した尿酸輸送は観察されるが、生体においては尿酸輸送への関与は小さいものと考えられる。その後、OAT3も交換輸送体であり、OAT1と同様に尿酸分泌の方向に働くと報告がなされている³⁰⁾。2008年に、Oat1ノックアウトマウスと同様にOat3ノックアウトマウスでは尿中尿酸排泄が低下していることが示された。

3. その他

(1) MCT9(SLC16A9)

MCT9は、腎臓、子宮内膜、精巣、卵巣や脳などに発現しているが、機能などの詳細はまだ不明である。GWASによってMCT9をコードする遺伝子SLC16A9が血清尿酸値の変動と関連することが指摘されたことにより、今後研究が進むことが期待される¹⁹⁾²⁰⁾。

(2) UAT(LGALS9)

UATはgalectin 9と同じ分子であることが明らかになっており、ラット、マウス、ブタ、ヒトでクローニングされ、isoformも報告されている³¹⁾。Galectinファミリーは多彩な免疫反応に関係しており、galectin 9も免疫システムの細胞相

相互作用や好酸球の走化性に関与し、好酸球やいくつかのT細胞にアポトーシスを起こすことなどの作用が報告され、多彩な機能を持っている。ラットのUATを脂質二重層に再構成すると、尿酸により膜電位依存性のチャンネル様の電流が確認され、voltage-sensitive pathwayに該当し、尿細管腔に尿酸を分泌すると報告された。その後ヒトのUATも尿酸を輸送すると報告されたが、RI標識した尿酸を用いた尿酸輸送の検討がなされていないため、UATの尿酸輸送能の詳細は不明であった。SpitzenbergerらはRI標識した尿酸を用いて、ブタのUATによる尿酸輸送を検討した³²⁾。その結果、ナトリウムを除いた組成液ではわずかに尿酸輸送を認めたが、ナトリウムを含んだ細胞外液に近い組成液中では尿酸輸送は認められなかったと報告している³²⁾。また、UATは12回膜貫通型の膜蛋白のトランスポーターではなく、4回膜貫通型の膜蛋白の構造をしている。さらにヒトでは多くの組織に発現し、特に膵臓、甲状腺、大腸などに強く発現しているにもかかわらず、腎臓への発現は多くないことが明らかになっている。これらのことから、現在UATの尿酸輸送能は疑問視されている。

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* 2002 ; 417 : 447.
- 2) Guggino SE, Aronson PS. Paradoxical effects of pyrazinoate and nicotinate on urate transport in dog renal microvillus membranes. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 543.
- 3) Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ, et al. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure, and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 1103.
- 4) Uchino H, Tamai I, Yamashita K, et al. p-aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 270 : 254.
- 5) Cha SH, Sekine T, Fukushima JJ, et al. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol* 2001 ; 59 : 1277.
- 6) 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.
- 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) 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.
- 9) 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.
- 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.
- 11) 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.
- 12) Doring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430.
- 13) 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.
- 14) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e197.
- 15) Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 : 1157.
- 16) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64.

- 17) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I. Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 2011 ; 102 : 430.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Bahn A, Hagos Y, Reuter S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 16332.
- 22) Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10338.
- 23) 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.
- 24) Maekawa K, Itoda M, Sai K, et al. Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006 ; 21 : 109.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, Russel FG. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F327.
- 28) Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 143.
- 29) Eraly SA, Vallon V, Rieg T, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008 ; 33 : 180.
- 30) Bakhiya A, Bahn A, Burckhardt G, Wolff N. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux. *Cell Physiol Biochem* 2003 ; 13 : 249.
- 31) Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 617.
- 32) Spitzenberger F, Graessler J, Schroeder HE. Molecular and functional characterization of galectin 9 mRNA isoforms in porcine and human cells and tissues. *Biochimie* 2001 ; 83 : 851.

* * *

XII 各種病態にみられる腎障害

代謝性疾患, 電解質異常

高尿酸血症に伴う腎障害

Renal impairment in hyperuricemia

Key words : 高尿酸血症, 腎障害, 高尿酸性腎症, 尿路結石, 痛風腎

市田公美

1. 概念および分類

高尿酸血症に伴う腎障害には, 長期間高尿酸血症が持続することにより徐々に進行する高尿酸性腎症(いわゆる痛風腎)と, 白血病の化学療法などに伴う急性腎不全のように, 急激に高尿酸血症を発症し腎障害をきたす急性尿酸性腎症とがある。本稿では前者を中心に述べる。前者は, 尿酸が尿細管および間質へ沈着することによる腎障害を基本に, 更に痛風・高尿酸血症に合併しやすい高血圧, 糖・脂質代謝異常などによる腎臓の細動脈の硬化性変化により起こる。最近では, 尿酸の血管への直接作用なども報告され, 高尿酸血症による腎障害の概念は変わりつつある。

高尿酸血症が腎障害を引き起こすか否かについては, 長い間議論が続いている。40年以上前の治療薬のなかった頃の報告では, 痛風患者の平均30%に腎障害を認めていたが, その後治療薬の開発や早期診断により中等度以上の腎障害例は著しく減少した。そのため高尿酸血症に認められる腎障害は, 合併する高血圧・糖尿病などが原因であるとする報告も散見された。しかし最近, 慢性腎臓病(CKD)において高尿酸血症が進展因子である可能性が示され, また基礎実験においても高尿酸血症が腎障害を促進することが示されたことから, 高尿酸血症自体が腎障害の原因となる可能性が再評価されている¹⁻³⁾。

2. 疫学

腎機能低下に伴い血清尿酸値は上昇することから, 疫学研究において高尿酸血症と腎障害の因果関係を正確に評価するのは難しい。ある程度以上の例数を用いた近年の解析では, 高尿酸血症が腎障害を引き起こす可能性を示す研究の方が否定的な結果の報告に比し, 明らかに多い。日本のIsekiらは6,403人の健診受診者を2年間観察し, 血清尿酸値は血清クレアチニン高値への進展と正の相関を示し, 血清尿酸値8.0mg/dL以上は血清尿酸値5.0mg/dL未満に比し, その相対危険度は男性で2.9, 女性で10.4であったと報告している¹⁾。また, Obermayrらは健康なボランティア21,475人を平均7.4年間観察し, CKDステージ3に進展するオッズ比は, 血清尿酸値7.0-8.9mg/dLで1.26, 血清尿酸値9.0mg/dL以上で1.63であり, 独立した危険因子であると述べている²⁾。更に最近177,570人もの健診受診者の25年間のデータが解析され, 血清尿酸値の上位quartileは下位quartileに対して末期腎不全に進展するハザード比が2.14であったと報告された⁴⁾。

3. 病因と病態

a. 尿酸沈着による腎障害の機序

弱酸である尿酸は生体内ではイオン化し, 尿酸ナトリウムなどの尿酸塩の形を取るか, またはイオン化せず尿酸そのものの形で存在する。尿中では尿酸と尿酸塩の両方の形で存在し, 尿

への尿酸の溶解度を複雑にしている。更に、尿pH・尿の成分が常に変動しているため、尿酸の尿への溶解度は明確にはできないが、酸性に傾いた尿では、尿酸は析出しやすくなる。

尿酸は糸球体基底膜を通過した後、近位尿細管を中心に尿酸の再吸収と分泌の両方向性の輸送機構が存在し、最終的には糸球体で濾過された尿酸の6-10%が終末尿に排泄される。同時に水の再吸収が行われ、尿は通常100倍以上に濃縮されるため、結果的に集合管までに尿中尿酸濃度は約10倍に上昇する。また、酸の排泄により遠位尿細管以降では尿が酸性に傾くことが多い。酸性下では尿酸の溶解度は低下するため、尿が酸性化されかつ尿中尿酸濃度が高くなる遠位尿細管から集合管にかけて尿酸が最も析出しやすい状態になる。したがって、高尿酸性腎症は、腎髄質の尿細管腔で尿酸・尿酸塩が析出し、それによる尿流障害・尿細管腔の閉塞そして間質への尿酸塩沈着が起こり、それから上行性のネフロンの変性が起こることによる腎障害であると考えられている。

b. その他の腎障害の機序

最近、尿酸の沈着による腎障害以外の機序により、高尿酸血症が腎障害を引き起こすことが示唆されている。Johnsonらのグループは、ウリカーゼ阻害薬であるオキソソ酸を投与した高尿酸血症モデルラットにおいて、尿酸自体が高血圧や腎障害を引き起こし、更に尿酸降下薬の使用により、それらが改善することを報告した⁹⁾。また、ラットやヒトの血管の平滑筋細胞や内皮細胞を用い、尿酸が炎症性サイトカインや増殖因子の活性化、フリーラジカル産生と酸化ストレスの亢進や血管拡張物質である一酸化窒素産生の抑制などを通じて血管平滑筋細胞の増殖、血管内皮細胞機能低下や炎症を惹起し、血管障害性に作用すると報告している^{6,7)}。これらのことから、高尿酸血症自体が高血圧や心血管病の原因となりうるとの仮説を提唱している⁸⁾。最近では、フルクトース過剰摂取により惹起されるインスリン抵抗性の一部に、高尿酸血症が関与している可能性も提示している⁹⁾。疫学研究においても、高尿酸血症が高血圧、イ

ンスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの独立した危険因子であり、血管障害をきたすことを示す報告もされている^{10,11)}。しかし、高尿酸血症のこれらの働きを立証するためには介入試験が必須であるが、高尿酸血症に対する介入試験の報告は多くない。最近、CKD患者に対し、アロプリノール投与の介入試験が行われた。24ヵ月後の判定において、アロプリノール投与群が有意に腎障害の進行を抑制した¹²⁾。しかしながら、一方で、尿酸分解酵素であるウリカーゼの投与により糖尿病患者の血清尿酸値を低下させても血管内皮機能の改善が認められなかったことや、糖尿病患者や喫煙者への尿酸投与により、逆に血管内皮機能の改善が認められたことが報告されている^{13,14)}。したがって、高尿酸血症とCKDの関係に関してはある程度実証されてきたと考えられるが、血管に対する作用に関しては、更なる検証が必要である。

c. 組織像

痛風・高尿酸血症に伴う腎障害の特徴的な組織像は、髄質を中心とした尿細管腔への尿酸塩沈着、尿細管の閉塞・拡張・萎縮、尿細管上皮の壊死そして間質への尿酸塩沈着と細胞浸潤である。また糸球体血管床や細動脈などの血管性変化も認められることが多く、多彩な組織像を呈する。

痛風・高尿酸血症に高血圧、糖・脂質代謝異常などのメタボリックシンドロームが高頻度に合併することから、今まで痛風・高尿酸血症患者の腎組織において認められた血管障害は、これらの合併症に伴う血管変化であると考えられてきた¹⁵⁾。しかし、前述の尿酸自体の血管への働きが証明された場合、痛風・高尿酸血症に伴う腎障害時に認められる血管変化は、尿酸自体による直接的な作用の結果も含まれている可能性がある。現時点で考えられる痛風・高尿酸血症に伴う腎障害の機序の概略を図1に示す。

4. 診断と鑑別診断

腎障害を認める高尿酸血症患者を診療する際に問題となるのは、その腎障害が高尿酸性腎症であるか、あるいは他の腎疾患による腎機能低

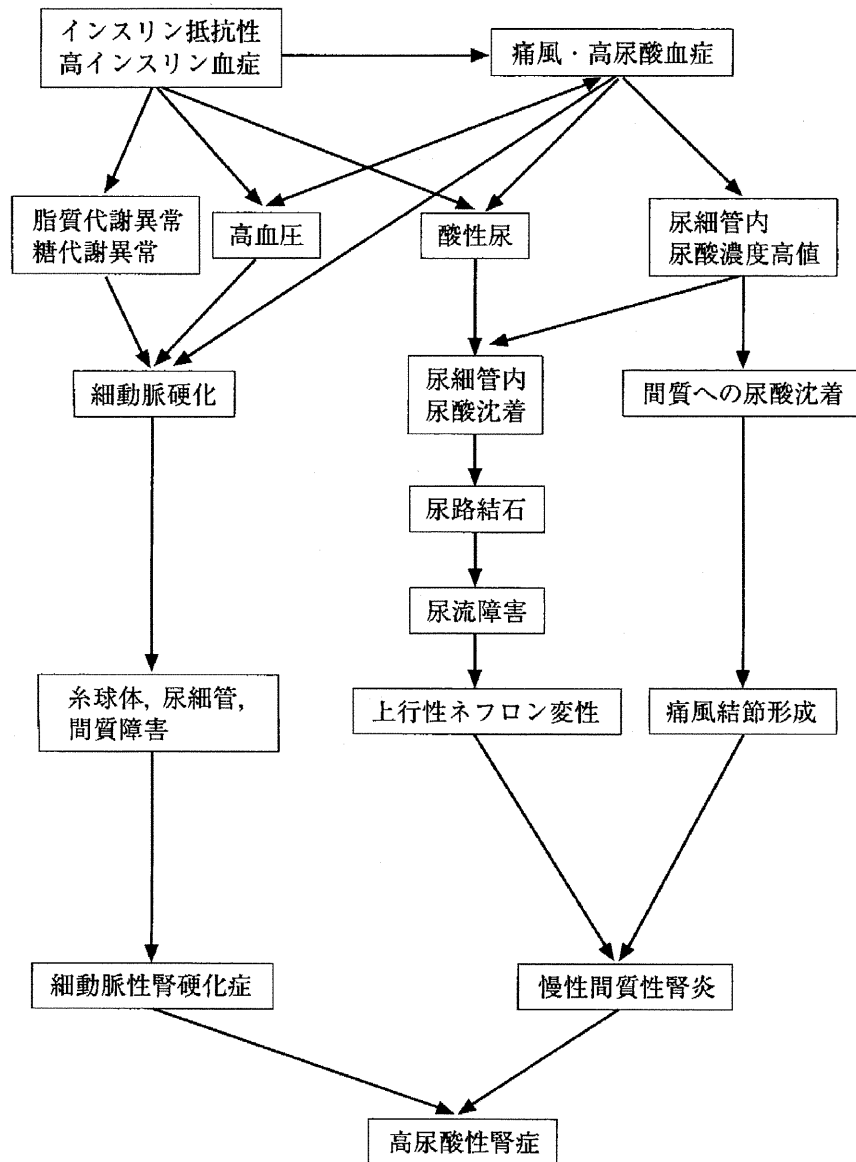


図1 高尿酸血症による腎障害の機序

下のため高尿酸血症をきたしているのかということである。典型的な高尿酸性腎症で認められる髄質を中心とした尿酸の沈着は、腹部超音波検査により腎髄質高輝度エコー像(hyperechoic medulla)として確認できる。また、高尿酸性腎症では糸球体機能よりも髄質機能が早期に障害されるため、Ccrに比しての最高尿浸透圧の低下は高尿酸性腎症を示唆し、逆に高血糖、高血圧、自己抗体陽性などは、他の腎疾患を強く示唆する。高尿酸性腎症による腎障害の進行は遅く、高尿酸血症および高尿酸尿症のコントロールにより腎障害の進行を抑制できることが多い。これらによっても腎障害の進行が抑制できず、腎障害の進行が遅くない場合はウロモデ

ユリンの異常により起こる家族性若年性高尿酸血症性腎症を考慮すべきである。家族性若年性高尿酸血症性腎症では、中高年期に末期腎不全になることが多い。

現在日本では、健康診断を含めた医療が充実しているため、典型的な高尿酸性腎症をみることは少なくなっている。しかし、前述のように高血圧などを介して、または尿酸自体が腎障害を促進する可能性が明らかになってきた。したがって、典型的な高尿酸性腎症をきたすような長期にわたる高尿酸血症を認めなくとも、高尿酸血症が存在する場合は、腎障害の発生や促進を引き起こす可能性について留意する必要がある。

5. 治療と予後

高尿酸性腎症の治療は、腎臓への尿酸の沈着を減らすことである。これに影響を与える因子として重要なのは、尿中尿酸排泄量・尿量・尿pHである。したがって重要なのは高尿酸血症・高尿酸尿症のコントロール、尿量の確保、酸性尿の是正である。産生過剰型の高尿酸血症、尿酸排泄促進薬使用時などでは、特に尿中尿酸排泄量が増大し尿中に尿酸が析出しやすくなる。

a. 高尿酸血症・高尿酸尿症のコントロール

高尿酸血症は尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型と両者を併せ持つ混合型に分類され、高尿酸血症治療薬には尿酸排泄促進薬と尿酸生成阻害薬の2種類がある。痛風・高尿酸血症の尿酸産生過剰型には尿酸生成阻害薬を、そして尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を使用することが推奨されている。ただし、尿酸排泄促進薬は腎臓からの尿酸排泄を増加させるため、尿路結石保有症例などの尿中尿酸が析出する危険性の高い症例などには尿酸生成阻害薬を使用する。また尿酸排泄促進薬は腎機能低下例では効果が減弱する。そこで腎障害合併例では尿酸生成阻害薬が使用されることが多い。しかしアロプリノールは腎機能低下時に代謝産物であるオキシプリノールの血中濃度が上昇し、骨髄抑制などの副作用を発現する危険性がある。したがって、腎機能低下時にアロプリノールを用いる場合は、投与量を腎機能に合わせて減量する必要がある。

そのため、腎機能低下時に用いる尿酸産生抑制薬は、フェブキソスタットの方が使用しやすい。この薬物は腎排泄が多くないため、重度の腎機能低下時以外には投与量を減量する必要はあまりない。

なお尿酸降下薬を最初から維持量で開始すると急性痛風関節炎を惹起することがあるため、尿酸降下薬は少量より開始し、血清尿酸、尿中尿酸排泄量を測定しながら、3-6カ月かけてゆっくりと維持量にする。

b. 尿量の確保

尿量を増やすことは尿中尿酸濃度を低下させることになるため、尿酸の析出防止として重要である。また、尿中尿酸排泄量は尿量により影響を受け、尿量1.5-2 mL/min以下では減少するため、尿量が少ないと尿中尿酸排泄量が減少し高尿酸血症を助長する。したがって飲水により尿量を約2,000 mL/day以上に保つことを目標とする。

c. 酸性尿の是正

痛風患者の尿は健常者に比し酸性を呈することが多い。よって尿が酸性に傾いている場合は重曹・クエン酸製剤などにより酸性尿の是正を行う。このとき高血圧の合併などによりナトリウム負荷を避けたい場合にはクエン酸製剤を使う。しかしクエン酸製剤はカリウムを含んでいるため、腎機能低下時には、血清カリウム上昇に注意しなければならない。目標とする尿pHは6-6.5である。

各種病態にみられる腎障害

■ 文 献

- 1) Iseki K, et al: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 24: 691-697, 2001.
- 2) Obermayr RP, et al: Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 19: 2407-2413, 2008.
- 3) Nakagawa T, et al: Uric acid—a uremic toxin? *Blood Purif* 24: 67-70, 2006.
- 4) Hsu CY, et al: Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 169: 342-350, 2009.
- 5) Kang DH, et al: A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2888-2897, 2002.
- 6) Kanellis J, et al: Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 41: 1287-1293, 2003.

V 先天性・遺伝性腎疾患

先天代謝異常

キサンチン尿症

Xanthinuria

Key words : キサンチン尿症, モリブデン補酵素欠損症, xanthine dehydrogenase, sulfite oxidase, molybdenum cofactor sulfurase

市田公美

1. 概念・定義

プリン代謝の最終代謝産物である尿酸への最後の2つの反応, すなわち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の両者を触媒する酵素が, キサンチン酸化還元酵素(xanthine oxidoreductase)である。このxanthine oxidoreductaseは, 通常xanthine dehydrogenase(XDH)として働くが, ある条件下でxanthine oxidaseに変換され, 反応過程で活性酸素種を産生する。XDHが欠損している遺伝性疾患には, キサンチン尿症とモリブデン補酵素(molybdenum cofactor: MoCo)欠損症がある。

キサンチン尿症は, XDHの基質であるキサンチンの尿中排泄量が増加することから, 呼称された。キサンチン尿症には, XDH単独欠損のタイプIとaldehyde oxidase(AO)も欠損しているタイプIIが存在する。MoCoは, XDH, AOとsulfite oxidase(SO)の補酵素である。したがって, MoCo欠損症では, これら3つの酵素の欠損を認める。

2. 疫学

キサンチン尿症は, 1954年に初めて報告され今までに100例以上が報告されているが, 比較的まれな疾患である¹⁾。タイプIとタイプIIは臨床症状, 臨床検査所見がほとんど同じことから, 1990年前後まで両タイプの存在は認識されていなかった^{2,3)}。そのため, タイプIとタイプIIの

比率の詳細は不明である。

MoCo欠損症は1978年にXDHとSOの両酵素の欠損として当初報告され, その後AOも欠損していることが明らかにされた⁴⁾。MoCo欠損症はまれな疾患であるが, 少なくとも世界で約40家系以上が報告されている。

3. 病因

a. キサンチン尿症タイプI

キサンチン尿症タイプIはXDHの欠損が原因である⁵⁾。ヒトXDHのcDNAは1993年に単離され, 1,333アミノ酸よりなることが報告された⁶⁾。

b. キサンチン尿症タイプII

XDH, AOとSOは, MoCoを補酵素として必要とするが, XDHとAOで要求されるMoCoの構造は, SOで要求されるものとは異なる。MoCo sulfuraseは, MoCoへ硫黄原子を組み込み, XDH型のMoCoにする酵素である⁷⁾(図1)。タイプIIはMoCo sulfuraseの欠損により起こり, XDHとAOの機能が失われる。ヒトのMoCo sulfurase geneは, 888アミノ酸をコードし, 相同体であるDrosophilaのma-1 geneやAspergillusのhxB geneと約30%のホモロジーを有する。

c. MoCo欠損症

MoCo欠損症は, XDH, AOおよびSOの3つの酵素が欠損している疾患である。モリブデンにモリブデンが配位した構造をもつMoCoの合成系の障害により, MoCo欠損症は起こる。モリブデンの細胞内への輸送体につい

Kimiyoshi Ichida: Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences 東京薬科大学 病態生理学

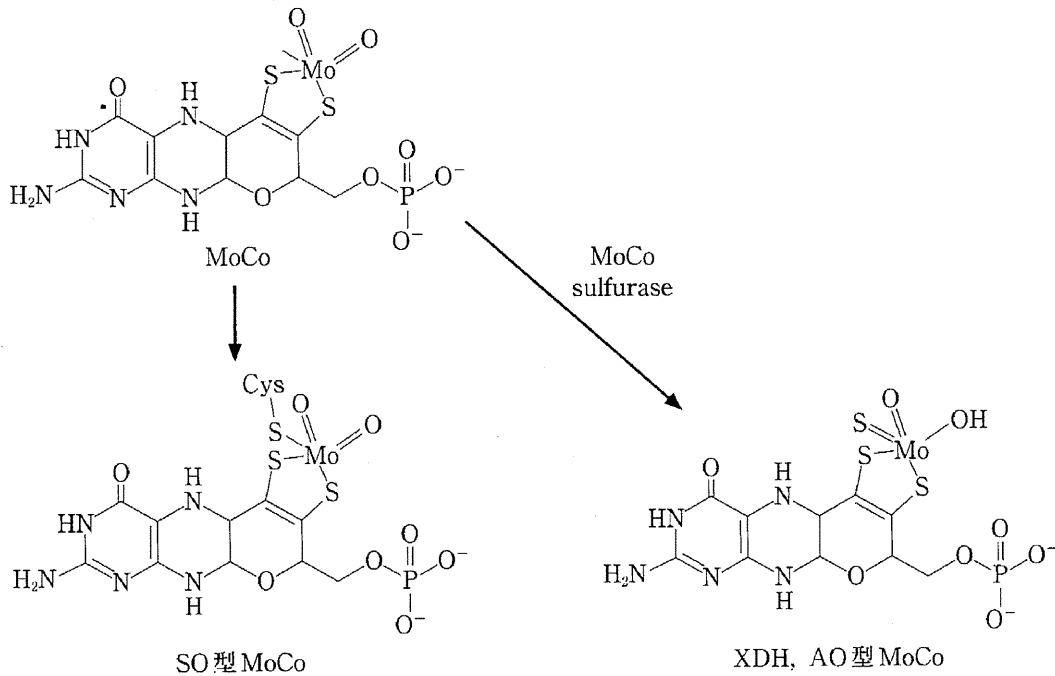


図1 MoCoの構造およびMoCo sulfuraseによる反応

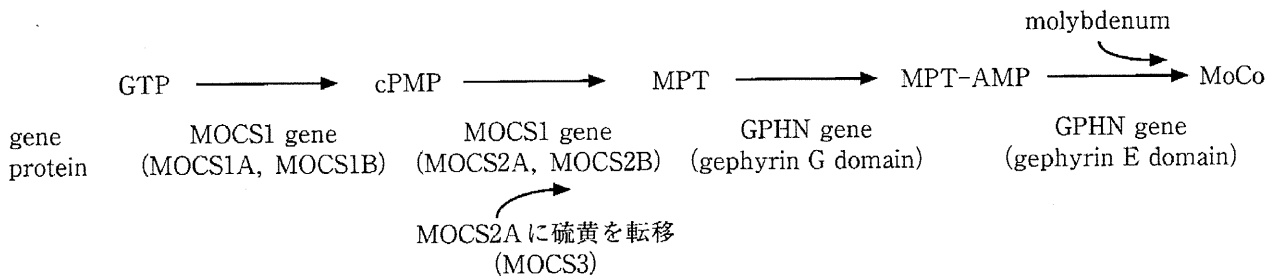


図2 MoCo合成系の遺伝子とタンパク

cPMP: cyclic pyranopterin monophosphate, MPT: molybdopterin.

では完全には解明されていないが、最近になりヒトのMoCo合成に関する遺伝子も同定され、合成系の詳細が明らかにされてきた(図2)^{8, 12)}。

4. 病 態

a. キサンチン尿症

キサンチン尿症は、常染色体劣性遺伝形式をとり、XDH欠損により低尿酸血症を認め、尿酸産生量は著しく低下する。そして、ヒポキサンチンからキサンチンへ代謝されないため、血清および尿中ヒポキサンチン増加を認める。しかし、ヒポキサンチンはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼにより基質として利用されるため、ある程度以上は増加しない。また、本疾患におけるキサンチンはグ

アニンの代謝によって生じたものである。結果として、血清オキシプリン(ヒポキサンチン+キサンチン)濃度0.1-1.0mg/dLの上昇と、キサンチンを主にしたオキシプリン尿中排泄量の60mg/dayから560mg/day(キサンチン:70-90%)へという著しい増加とを認める。我が国においては、タイプIとタイプIIともほとんど無症状であるが、時に尿中オキシプリン排泄量増加によるキサンチン結石を中心とした尿路結石を認める。中東などにおける症例報告では、著しく尿路結石の合併が多く、気候などの差異が影響していることが推測される。一方、AOの欠損によると思われる明らかな臨床症状と一般臨床検査は報告されていない。AOの主な働きとしては生体異物の酸化、すなわち解毒過程

の第1相反応に関与し、多くの薬物の代謝過程に働いているが、ヒトにおける生体内意義の詳細は明らかにされていない。

b. MoCo 欠損症

MoCo 欠損症は、キサンチン尿症にSO欠損による症状が加わるのみであるが、キサンチン尿症とは著しく異なった臨床症状および予後を示す。

ヒトSOは、補欠分子族としてMoCoをもち、二量体を形成している。SOは硫黄を含むアミノ酸であるシステインとメチオニンの分解の最終過程などに働き、亜硫酸塩から硫酸塩への酸化を触媒する酵素である。また外部よりの亜硫酸や二酸化硫黄の解毒過程にも重要な役割を担っている。SOの欠損により基質である亜硫酸の尿中排泄量の増加、増加した亜硫酸がシステインと反応することによるS-スルホシステイン生成の増加、またシステインの副代謝経路を介しチオ硫酸生成の増加が起こる。しかしシステインの中間代謝産物であるシステインスルフィン酸からタウリンへの反応経路が増えるため亜硫酸そのものの増加はそれほど多くない。また亜硫酸の増加の結果、チオ硫酸も増加する¹³⁾。

MoCo 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとり、遺伝性痙攣発作などを生下時より認める。主要症状として、多彩な神経学的異常、精神遅滞そして水晶体脱臼などを認める。生下後1週または2週より治療抵抗性の痙攣、筋トーンスの亢進や低下、授乳困難などが出現する。頭部CTでは生後数週で脳浮腫や白質のlow densityが認められる。MoCo 欠損症の主要症状である脳細胞に対する障害は、基質である亜硫酸が元々毒性があることなどから亜硫酸の蓄積が原因である可能性が高いと考えられている。

5. 診断と鑑別診断

MoCo 欠損症は出生後早期より痙攣発作などの症状を認め、キサンチン尿症とは明らかに臨床異なっているため、両者の鑑別に苦慮することはない。

a. キサンチン尿症

キサンチン尿症は、著しい低尿酸血症(血清

尿酸1mg/dL以下)および尿中尿酸排泄量低値(尿中尿酸排泄量3-30mg/day)を認め、一般臨床検査上、肝障害などの二次性の原因が否定されたとき疑われる。血清・尿中のオキシプリン濃度が高値であることによりほぼ確定されるが、血清オキシプリン濃度は軽度上昇にとどまることがあり、尿中オキシプリン排泄量で判定した方が正確である。確定診断は、十二指腸粘膜の生検によりXDH酵素活性の測定を行い決定される。現在では遺伝子解析による診断も行われている。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る血中または尿中オキシプリノールの推移により行う。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XDHおよびAO両方の欠損症、すなわちタイプIIであり、オキシプリノールへ代謝されればタイプIと診断できる¹⁴⁾。

b. MoCo 欠損症

生下後早期より治療に抵抗性の痙攣と低尿酸血症が認められたらMoCo 欠損症が疑われる。本疾患は亜硫酸、チオ硫酸、S-スルホシステインやタウリンの尿中排泄量の増加とキサンチン尿症の検査所見を同時に認めることにより診断できる。MoCo 欠損症診断のための亜硫酸の検出方法としてsulfite testなどの簡易定性試験がある。この際、亜硫酸は室温ですぐに酸化されるので新鮮尿で行う。MoCo 欠損症の臨床症状を認めるものの低尿酸血症を認めない場合、SOの単独欠損症を考慮する。家族歴より胎児がMoCo 欠損症の可能性が想定される場合には、絨毛検査(chorionic villi sampling: CVS)により遺伝子解析が行われる。

6. 治療と予後

a. キサンチン尿症

キサンチンの尿への溶解度は低いので、尿路結石・腎機能低下を予防するため飲水により尿量を増すように、患者へ指導する。また、尿へのキサンチンの溶解度は、pH変化によりあまり影響を受けないため、高尿酸尿症の結石予防