

51. 高田雄三、松尾洋孝、高田龍平、清水徹、四ノ宮成祥、市田公美. ABCG2 遺伝子タイピングに基づく高尿酸血症における新規病型分類の提唱 第 23 回生物試料分析科学学会年次集会, 大阪 2013.2.10.~2013.2.11.
52. 松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、春日裕志、中島宏、中村好宏、高田雄三、中村真希子、櫻井裕、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の解析による高尿酸血症の新規病態の解明. 第 23 回日本疫学会, 大阪, 2013.1.24-2013.1.26.
53. 中山昌喜、松尾洋孝、高田雄三、中島宏、佐藤弘樹、中村好宏、森厚嘉、内藤真理子、菱田朝陽、若井建志、清水聖子、及川雄二、丹羽和紀、櫻井裕、市田公美、浜島信之、四ノ宮成祥: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の変異が血清尿酸値におよぼす影響. 第 23 回日本疫学会, 大阪, 2013.1.24-2013.1.26.
54. 高田雄三、松尾洋孝、中山昌喜、中島宏、松村耕治、鈴木康司、浜島信之、櫻井裕、四ノ宮成祥、小林靖: 全自動 SNP タイピング装置を利用した痛風の遺伝子タイピング. 日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会, 京都, 2012.11.7-2012.11.9.
55. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Utsumi Y, Ogata H, Nakamura M, Sakurai Y, Hosoya T, Shinomiya N, Suzuki H, Ichida K. Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia, 2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, USA, 2012.11.6-2012.11.10.
56. 松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、春日裕志、中島宏、中村好宏、高田雄三、河村優輔、内海由貴、中村真希子、櫻井裕、細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美: ABCG2 遺伝子変異に基づく高尿酸血症の病態解明と新規病型分類. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 東京, 2012.10.25-2012.10.27.
57. 中山昌喜、松尾洋孝、高田龍平、清水徹、春日裕志、中島宏、中村好宏、高田雄三、河村優輔、内海由貴、中村真希子、櫻井裕、細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美: ABCG2 機能低下による「腎外排泄低下型」高尿酸血症. 日本薬理学会関東部会, 東京, 2012.10.20-2012.10.27.
58. Matsuo H, Sander SE, Hamann M, Richter A, Hamada T, Nakayama A, Utsumi Y, Kawamura Y, Hiroyuki O, Kaida K, Kobayashi Y, Kamakura K, Shinomiya N: Genetic analysis of paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC/PNKD); Patient and hamster model study, the 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.6.17-2012.6.21.
59. 内海由貴、松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、春日裕志、中島宏、

- 中村好宏、高田雄三、河村優輔、中村真希子、櫻井裕、細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美：高尿酸血症の新たな発症機序の解明：ABCG2 の機能低下による腸管からの尿酸排泄低下。第 7 回日本トランスポーター研究会年会，京都，2012.6.9-2012.6.10.
60. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史. Decreased ABCG2-mediated urate excretion from intestine is a common cause of hyperuricemia. 尿酸トランスポーター ABCG2 による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症の原因となる。第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.-2013.3.23.
61. 高田龍平。コレステロール・脂溶性ビタミンの腸管吸収機構。第 91 回日本栄養・食糧学会関東支部大会シンポジウム，東京，2013.2.16.
62. 首藤剛、鈴木伸吾、佐藤卓史、金子雅幸、高田龍平、メリーアンスイコ、鈴木洋史、甲斐広文。HRD1・RMA1 ユビキチンリガーゼファミリーによる E3 活性依存的・非依存的なヒト ABCG5/ABCG8 蛋白質の負の制御。Negative regulatory roles of RMA1 and HRD1 in the posttranslational regulation of ABCG5/8 involve both E3 activity-dependent and -independent pathways. 第 85 回日本生化学会大会，福岡，2012.12.14.-2012.12.16.
63. 高田龍平。コレステロールの胆汁分泌制御におけるトランスポーター群の相互制御・機能連関。生理学研究所研究会細胞センサーの分子機構・相互関連・ネットワーク研究会，岡崎，2012.11.29.-2012.11.30.
64. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史。尿酸トランスポーター ABCG2/BCRP の機能低下型遺伝子多型は腎外排泄低下型高尿酸血症をもたらす。第 33 回日本臨床薬理学会学術総会，那覇，2012.11.29.-2012.12.1.
65. 豊田優、守矢恒司、玉井美保、高田龍平、鈴木洋史、柏倉風純、曾我朋義、田川陽一。Acetaminophen-induced hepatotoxicity in a liver tissue model consisting of primary hepatocytes assembling around an endothelial cell network. 新規肝組織モデルの構築と応用：アセトアミノフェンに対する応答性の評価 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム，京都，2012.11.23.-2012.11.24.
66. 高田龍平、鈴木洋史。Lifestyle-related diseases and transporters. 薬物トランスポーターと疾患。第 27 回日本薬物動態学会年会，東京，2012.11.20.-2012.11.22.
67. 田代雄祐、酒井玲、牧野利明、杉浦智子、加藤将夫、高田龍平、鈴木洋史、松尾洋孝、水上元。蛇床子の尿酸トランスポーター URAT1 阻害作用とその活性成分。第 42 回日本東洋医学会東海支部学術総会，名古屋，2012.11.11.
68. 田代雄祐、酒井玲、牧野利明、水上元、杉浦智子、加藤将夫、高田龍平、鈴木

- 洋史、松尾洋孝(順不同)生薬からの尿酸トランスポーターURAT1 阻害物質の探索. 日本生薬学会第 59 回年会, 千葉, 2012.9.17.-18.
69. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史
ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症をもたらす. 第 6 回トランスポーター研究会九州部会, 福岡, 2012.9.1.
70. 首藤剛、鈴木伸悟、金子雅幸、佐藤卓史、高田龍平、Mary Ann Suico、鈴木洋史、甲斐広文. HRD1・RMA1 ユビキチンリガーゼファミリーによる E3 活性依存的・非依存的なヒト ABCG5/ABCG8 蛋白質の負の制御. 第 6 回トランスポーター研究会九州部会, 福岡, 2012.9.1.
71. 高田龍平、鈴木洋史. 脂溶性ビタミンの消化管吸収機構. 第 15 回 Vitamin E Update Forum, 東京, 2012.8.26.
72. Tappei Takada, Yoshihide Yamanashi and Hiroshi Suzuki. NPC1L1 as a negative regulator of NPC2 protein. (NPC1L1 は NPC2 タンパク質を負に制御する) 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 福岡, 2012.7.19.-2012.7.20. (高得点ポスターセッションにノミネート)
73. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史
ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症の原因となる. 医療薬学フォーラム 2012/第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 福岡, 2012.7.14.-2012.7.15.
74. 伊藤雅方、山梨義英、豊田優、中瀬古寛子、杉山篤、鈴木洋史、高田龍平、赤羽悟美. 脂質転移タンパク質 STARD10 の胆汁酸調節への関与. 第 126 回日本薬理学会関東部会, 東京, 2012.7.14.
75. 高田龍平、山本英明、増尾友佑、山梨義英、鈴木洋史. 胆汁中へのコレステロール分泌におけるトランスポートソーム. 第 7 回トランスポーター研究会, 京都, 2012.6.9.-2012.6.10.
76. 山本英明、高田龍平、小西健太郎、山梨義英、増尾友佑、山本武人、鈴木洋史. エゼチミブによるビタミン K 吸収阻害作用を介した薬物間相互作用に関する研究. 第 7 回トランスポーター研究会, 京都, 2012.6.9.-2012.6.10.
77. 豊田優、中川大、五味常明、坂井靖夫、中島正洋、吉浦孝一郎、新川詔夫、高田龍平、鈴木洋史、石川智久. ヒト ABCG11 遺伝子型とアポクリン腺の発達および関連形質の関係. 第 7 回トランスポート研究会, 京都, 2012.6.9.-2012.6.10.
78. 伊藤雅方、山梨義英、豊田優、高田龍平、中瀬古寛子、杉山篤、鈴木洋史、赤羽悟美. 脂質転移タンパク質 STARD10 の胆汁酸調節への関与について. 第 7 回トランスポート研究会, 京都, 2012.6.9.-2012.6.10.
79. 首藤剛、鈴木伸悟、金子雅幸、佐藤卓史、高田龍平、Mary Ann Suico、鈴木洋史、甲斐広文. ヒト ABC トランスポーター ABCG5 および ABCG8 の E3 ユビキチンリガーゼ HRD1・RMA1 による負の制御.

- 第7回トランスポーター研究会, 京都,
2012.6.9.-2012.6.10.
80. 吉門崇、高田龍平、伊藤晃成、三田智文、鈴木洋史. チクロピジン代謝物の胆汁排泄による胆汁形成の変化—MRP2/ABCC2 の関与. 第 20 回肝病態生理研究会, 金沢, 2012.6.6.
81. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史: ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症を引き起こす. 日本薬剤学会第 25 年会, 神戸, 2012.5.24-2012.5.26.
82. 檀上稲穂、城田涼子、中村幸夫. Epstein-Barr virus を用いた B 細胞株樹立の効率に影響を与える因子の探索. 第 35 回日本分子生物学会, 博多, 2012.12.11-2012.12.14.
83. Danjoh I, Shirota R and Nakamura Y. Development of a robust method for establishing B cell lines using Epstein-Barr Virus. 2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, San Francisco, USA, 2012.11.6-2012.11.10.
84. 山本敏充、佐久間雅宣、加納祐一、川口裕佳、檀上稲穂、中村幸夫. 南米少数民族における Y ハプログループの比較. 第 66 回日本人類学会, 日吉, 2012.11.2-2012.11.4.
85. Danjoh I, Nakamura Y. Development of a robust method for establishing B cell lines using Epstein-Barr Virus. 第 71 回日本癌学会, 札幌, 2012.9.19-2012.9.21.
86. Kimiyoshi Ichida, Hiroataka Matsuo, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Keizo Murakami, Yoshihide Yamanashi, Hiroshi Kasuga, Yusuke Kawamura, Hiroki Inoue, Chisa Okada, Yoshitaka Utsumi, Makiko Nakamura, Yoshihiko Shinohara, Nariyoshi Shinomiya, Hiroshi Suzuki. Influence of ABCG2 dysfunction on uric acid excretion pathways. European Human Genetics Conference 2012, Nurnberg, Germany 2012.6.23-2012.6.26

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許 (出願中) : 発明の名称 : 尿酸トランスポーター, 並びに, 尿酸輸送関連疾患素因及び炎症関連疾患素因の評価方法及び評価キット, 検査体及び薬. 特許出願中, 発明者 : 松尾洋孝, 高田龍平, 鈴木洋史, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 市田公美, 中村好宏, 四ノ宮成祥.

2. 実用新案登録

該当無し

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍・総説

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
千葉俊周, 松尾洋孝, 中山昌喜, 市田公美, 四ノ宮成祥	遺伝性腎性低尿酸血症	遠藤文夫	日本臨床	日本臨床社	大阪	2012	807-811
千葉俊周, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥	テーマ:A. 診断 8. 低尿酸血症の頻度, 原因, 分類を 教えてください	細谷龍男	腎と透析	東京医学社	東京	2012	301-304
中山昌喜, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥	【腎疾患治療 マニュアル 2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 腎性低尿酸血症	腎と透析編 集委員会	腎と透析	東京医学社	東京	2012	370-373
松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥	尿酸動態の支配要因 としての尿酸 トランスポーター	金井好克	細胞工学	学研 メディカル 秀潤社	東京	2012	553-557
松尾洋孝, 四ノ宮成祥	腎性低尿酸血症の 遺伝学	寺内康夫, 伊藤裕, 石橋俊	Annual Review 糖尿病・代謝・ 内分泌	中外医学社	東京	2012	145-154
市田公美	尿酸トランスポーター 研究の進歩		THE BONE	メディカル レビュー	大阪	2012	331-333 (Vol. 26)
市田公美	尿酸代謝異常症の 最前線		Bio Clinica	北隆館	東京	2012	124-129 (Vol. 27)
市田公美	キサンチン酸化酵素 と臓器障害		Heart View	メディカル レビュー	大阪	2013	154-159 (Vol. 17)
市田公美	低尿酸血症の臨床的 取り扱い		Medicina	医学書院	東京	2012	1355-1357 (Vol. 49)

市田公美	キサンチン尿症の 遺伝子異常		高尿酸血症と 痛風	メディカ ルレビュー	大阪	2013	54-61 (Vol. 21)
市田公美	酵素のクローニング と欠損症	細谷龍男, 上田孝典, 藤森新, 山中寿, 山本徹也	高尿酸血症と 痛風	メディカ ルレビュー	大阪	2012	175-181 (Vol. 20)
市田公美	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？	細谷龍男, 上田孝典, 藤森新, 山中寿, 山本徹也	高尿酸血症と 痛風	メディカ ルレビュー	大阪	2012	78-80 (Vol. 20)
市田公美	尿酸トランスポー ター異常症 (GLUT9)		小児内科	東京医学 社	東京	2012	1693-169 6 (Vol. 44)
市田公美	健診で尿酸値の低い 人がいます。その対応 を教えてください		腎と透析	東京医学 社	東京	2012	305-308 (Vol. 73)
市田公美	遺伝性キサンチン 尿症		日本臨床別冊 先天代謝異常 症候群 (第2版)(上)	日本臨床 社	大阪	2012	592-595
市田公美	モリブデンコファク ター欠損症		日本臨床別冊 先天代謝異常 症候群 (第2版)(上)	日本臨床 社	大阪	2012	596-599
市田公美	キサンチン尿症		日本臨床別冊腎 臓症候群(下)	日本臨床 社	大阪	2012	365-368
市田公美	腎性低尿酸血症 [特発性、続発性]		日本臨床別冊腎 臓症候群(下)	日本臨床 社	大阪	2012	842-845
高田龍平	生活習慣病と トランスポーター		薬事日報	薬事日報 社	東京	2012	12月17日 4面
高田龍平、 松尾洋孝、 市田公美	尿酸排出トランスポ ーターと高尿酸血症 の新たな発症 メカニズム		日本医事新報 「一週一話」	日本医事 新報社	東京	2013	48-49 (Vol. 4637)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya, T, Suzuki, H	Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia.	Nat Commun	3	764	2012
Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, Yis U, Cakmakci H, Ichida K, Kurul S H	Molybdenum cofactor deficiency: Review of 12 cases (MoCD and review)	Eur J Paediatr Neurol	17	1-6	2013
Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, Nishino T	Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans.	Int J Mol Sci	13	15475-15495	2012

研究成果の刊行物・別刷

XV 膜輸送系の異常

遺伝性腎性低尿酸血症

Hereditary renal hypouricemia

Key words: 腎性低尿酸血症1型, 腎性低尿酸血症2型, 尿酸トランスポーター, GLUT9/SLC2A9, URAT1/SLC22A12

千葉俊周¹
松尾洋孝¹
中山昌喜¹
市田公美²
四ノ宮成祥¹

1. 遺伝性腎性低尿酸血症の定義

1) 概念

遺伝性腎性低尿酸血症とは、腎臓からの尿酸排泄亢進により低尿酸血症を認める遺伝性疾患である。低尿酸血症の基準値は報告により血清尿酸値が4.0mg/dL以下とするものから1.5mg/dL以下とするものまで幅がある¹⁾が、一般的には2.0mg/dL以下を低尿酸血症として扱うことが多い。しかし基準値を低く設定しすぎると、URAT1やGLUT9のヘテロ変異による軽度の低尿酸血症(血清尿酸値2.0-3.0mg/dL)を見逃す可能性があり、注意が必要である。

2) 低尿酸血症の分類

尿酸は、主に肝臓で産生され、腎臓を中心に排泄される。したがって、低尿酸血症はその機序により産生低下型と再吸収低下型に分類される。このうち、産生低下に起因するものは極めてまれで、ほとんどが腎臓からの再吸収低下による‘腎性低尿酸血症’である。Fanconi症候群やWilson病のほか、薬物使用に続発して尿細管障害を起こし低尿酸血症となるものを‘続発性腎性低尿酸血症’、遺伝性に尿細管での尿酸再吸収能が低下しているものを‘遺伝性腎性低尿酸血症’と呼ぶ。後者は判明している原因遺伝子の違いにより腎性低尿酸血症1型(renal hypouricemia type 1: RHUC1, URAT1が原因遺伝子)と腎性低尿酸血症2型(renal hypouricemia type 2: RHUC2, GLUT9が原因遺伝子)に分類される²⁾。

2. 疫学

我が国における低尿酸血症(血清尿酸値2.0mg/dL以下)の頻度は約0.15-0.4%と推測されている³⁾。自衛隊員約2万人の健康診断データベースから低尿酸血症症例を抽出した著者らの研究では、尿酸値2.0mg/dL以下で39人(0.18%)、尿酸値3.0mg/dL以下で200人(0.94%)の症例を認めた⁴⁾。

3. 病因

1) 尿酸代謝

尿酸は、プリン体の最終代謝産物である。肝臓を中心に1日あたり約700mg産生された後、2/3が腎臓から、残り1/3がその他(消化管など)から排泄される。尿酸は腎臓の糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収を受ける。尿中に排泄される尿酸の量は、主にこの近位尿細管での再吸収効率により規定される。尿酸を原尿側から血液側へ細胞膜を通過させて再吸収する輸送体は尿酸トランスポーターと呼ばれ、この尿酸トランスポーターが遺伝子変異によって再吸収能が低下すると、尿酸排泄が亢進する。その結果、血中の尿酸値が低下し腎性低尿酸血症となる(図1)。

2) 腎性低尿酸血症の原因遺伝子

ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主にurate transporter 1(URAT1/SLC22A12)およびglucose transporter 9(GLUT9/SLC2A9)の2つの尿酸トランスポーターがその役割を

XV

膜輸送系の異常

¹⁾Toshinori Chiba, Hiroataka Matsuo, Akiyoshi Nakayama, Nariyoshi Shinomiya: Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College 防衛医科大学校 分子生体制御学講座 ²⁾Kimiyoshi Ichida: Department of Integrative Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences 東京薬科大学 病態生理学教室

表1 腎性低尿酸血症のタイプと原因遺伝子

腎性低尿酸血症のタイプ	原因遺伝子 (尿酸トランスポーター遺伝子)	遺伝子座位	生理機能(尿酸輸送)
腎性低尿酸血症1型 (RHUC1: renal hypouricemia type 1)	URAT1/SLC22A12	11q13	腎近位尿細管における尿酸再吸収
腎性低尿酸血症2型 (RHUC2: renal hypouricemia type 2)	GLUT9/SLC2A9	4p16-p15.3	腎近位尿細管における尿酸再吸収
腎性低尿酸血症3型? (RHUC3: renal hypouricemia type3)	未同定	—	—

担っている(図1)。遺伝性腎性低尿酸血症のうちURAT1によるものを腎性低尿酸血症1型、GLUT9によるものを腎性低尿酸血症2型と呼ぶ(表1)^{2,5)}。

a. URAT1 遺伝子

URAT1は腎性低尿酸血症の原因遺伝子として2002年に初めて同定された遺伝子⁶⁾で、日本人の遺伝性腎性低尿酸血症の多くがURAT1のW258X変異(258番目のアミノ酸であるトリプトファン(W)がストップコドンに置換された変異)によって説明される⁷⁾。W258X変異をヘテロで有する症例の血清尿酸値はおおむね3.0mg/dL以下で、ホモで有する症例は血清尿酸値1.0mg/dL以下に低下している。血清尿酸値が3.0mg/dL以下でかつ、URAT1に遺伝子変異を認めない症例では、他の尿酸トランスポーターの遺伝子異常が想定される。

b. GLUT9 遺伝子

著者らのグループは、URAT1遺伝子に変異のない低尿酸血症の症例を対象に遺伝子解析を実施し、2008年に第2の尿酸トランスポーター遺伝子としてGLUT9を同定した⁸⁾。GLUT9における、R380W変異(380番目のアミノ酸がアルギニン(R)からトリプトファン(W)に置換)とR198C変異(198番目のアミノ酸がアルギニン(R)からシスチン(C)に置換)は、両者ともほぼ完全に尿酸の再吸収能を消失させる。これらのアルギニンはいずれも膜貫通部位の近傍に位置する塩基性のアミノ酸であり、トリプトファンやシスチンといった中性のアミノ酸に置換されると電位変化が起こり、膜貫通部位の構造が変化することにより尿酸輸送能が消失するもの

と考えられている²⁾。

この部位のアルギニンは、動物種や類縁遺伝子を超えて非常に高度に保存されているアミノ酸である。興味深いことに、GLUT9と同じGLUT familyに属すGLUT1遺伝子において、相同部位のアルギニンに類似の変異が起きるとGLUT1 deficiency syndrome(グルコーストランスポーター1欠損症候群)が引き起こされる⁹⁾。

c. その他の尿酸トランスポーター遺伝子

現在のところ、腎性低尿酸血症を引き起こす既知の原因遺伝子はURAT1とGLUT9のみである。しかし、両方の遺伝子に変異を認めない症例が存在しており、更なる尿酸トランスポーター遺伝子の同定が待たれる。

なお、上記のような尿酸再吸収にかかわるトランスポーターのほかに、ヒトにおいて生理学的に機能している尿酸排泄にかかわるトランスポーターとしてATP-binding cassette, sub-family G, member 2(ABCG2/BCRP)が知られている。URAT1やGLUT9が腎性低尿酸血症にかかわっていたのに対し、ABCG2は高尿酸血症・痛風の主要な原因遺伝子の一つであることが判明している^{9,10)}。

4. 症状と鑑別診断

1) 症状および合併症

腎性低尿酸血症そのものは無症状であり、健康診断で偶然見つかることが多い。しかし、その合併症として尿路結石、運動後急性腎不全が報告されており、これらに対する注意が必要である¹¹⁾。

2) 血液検査および尿検査

血液検査により低尿酸血症が認められた場合、その原因が排泄亢進によるもの(腎性低尿酸血症など)なのか、産生低下によるもの(キサンチン尿症など)なのかを鑑別するために、尿酸排泄率(fractional excretion of uric acid: FE_{UA})を測定する。FE_{UA}は尿酸クリアランスとクレアチンクリアランスの比であり、以下の式により算出される。

$$FE_{UA}(\%) = (UUA \times SCr) / (SUA \times UCr) \times 100$$

(UUA: 尿中尿酸濃度(mg/dL), SCr: 血清クレアチニン濃度(mg/dL), SUA: 血清尿酸濃度(mg/dL), UCr: 尿中クレアチニン濃度(mg/dL))

一般に、腎性低尿酸血症ではFE_{UA}が10%以上に上昇し尿酸排泄亢進が認められる。

腎性低尿酸血症のうち、Fanconi症候群やWilson病、薬剤性などの続発性腎性低尿酸血症が除外された場合、病歴や家族歴などから遺伝性腎性低尿酸血症と診断する。

3) 病型判定

腎性低尿酸血症1型と2型の病型の区別は、ピラジナミド負荷試験や遺伝子検査で判定される。

ピラジナミド負荷試験は、それぞれの病型の原因となる尿酸トランスポーターの輸送特性を利用した検査方法であり、ピラジナミド負荷試験で尿酸再吸収の増加を認めなければ腎性低尿酸血症1型と診断され、認められれば2型と推定される。

URAT1はanionと尿酸を交換輸送し、GLUT9は濃度依存性に尿酸を輸送する。結核治療薬であるピラジナミドはピラジンカルボン酸(PZA)

に代謝されanionとなり、正常なURAT1の尿酸再吸収を増加させる。すなわち、URAT1の尿酸輸送能が低下している腎性低尿酸血症1型では、ピラジナミドを負荷しても尿酸再吸収能は変化を認めない。一方、URAT1の機能が正常な腎性低尿酸血症2型ではピラジナミドを負荷することで尿酸再吸収能の増加を認める^{4,8)}。しかし、実際の臨床の現場ではピラジナミド負荷試験は患者への負担が大きい。そのため、URAT1遺伝子やGLUT9遺伝子における既知の変異を中心に調べる遺伝子検査が簡便かつ現実的であると考えられる。

5. 治療と予後

腎性低尿酸血症自体は無症状で予後も良好なため治療の対象とならない。しかし、尿路結石と運動後急性腎不全のリスクが認められるため、その防止が重要である。予防法としては、風邪など体調不良時は激しい運動を避ける、運動の前に十分な給水をして脱水を避ける、運動時にNSAIDsの内服を避けるなどが肝要である。

一般に、尿酸といえば痛風のイメージが先行し、血清尿酸値は低ければ低いほど良いと考えられがちである。しかし、低尿酸血症は運動後急性腎不全の危険因子となるのみならず、尿酸のもつ非常に強い抗酸化作用という利点が減少する。ヒトの寿命が長いのは血清尿酸値が高いことに起因するという可能性¹⁹⁾や、血清尿酸値が高い方がパーキンソン病のリスクが低くなるという報告¹⁹⁾など、近年、尿酸のもつ意義が見直されてきている。尿酸はヒトにとって有害とも有益ともなりうるという二面性を再認識する必要性が示唆されている。

■ 文 献

- 1) 市田公美：【尿酸排泄異常の成因】腎性低尿酸血症。高尿酸血症と痛風 17: 28-32, 2009.
- 2) Kawamura Y, et al: Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2(RHUC2). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 30: 1105-1111, 2011.
- 3) 久留一郎ほか：遺伝性腎性低尿酸血症。日本臨床 54: 3337-3342, 1996.
- 4) Matsuo H, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet 83: 744-751, 2008.
- 5) 松尾洋孝, 四ノ宮成祥：腎性低尿酸血症の遺伝学。Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌

- 2012, p 145-154, 中外医学社, 2012.
- 6) Enomoto A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**: 447-452, 2002.
 - 7) Ichida K, 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**(1): 164-173, 2004.
 - 8) 松尾洋孝: 尿酸の再吸収機構と輸送体病ーゲノムワイド関連解析後の新展開. *Annual Review 腎臓* 2010, p9-20, 中外医学社, 2010.
 - 9) Matsuo H, 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**: 5-11, 2009.
 - 10) 松尾洋孝ほか: 痛風の主要な病因遺伝子 ABCG2 の同定. *実験医学* **28**: 1285-1289, 2010.
 - 11) 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.
 - 12) Hediger MA: Kidney function: gateway to a long life? *Nature* **417**: 393-395, 2002.
 - 13) de Lau LM, et al: Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* **58**: 797-800, 2005.

Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012

2012年1月30日発行

中外医学社

5. 腎性低尿酸血症の遺伝学

防衛医科大学校分子生体制御学講座講師 松尾 洋孝
同 教授 四ノ宮成祥

key words renal hypouricemia, urate transporter, URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9, ABCG2/BCRP, genome-wide association study

動 向

腎性低尿酸血症は、腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収不全に起因する尿酸トランスポーター病である。合併症として運動後急性腎不全や尿路結石が問題となる。腎性低尿酸血症は遺伝学的には1型と2型に分類されており、病因遺伝子はurate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子およびglucose transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) 遺伝子であることが、いずれも日本人の症例解析から明らかとなっている。URAT1およびGLUT9は、どちらも腎臓の近位尿細管における尿酸再吸収トランスポーターであり、これらの機能不全により、腎性低尿酸血症とその合併症が起きる(表1)。一方、尿酸排泄トランスポーター遺伝

子*ABCG2/BCRP* (ATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 2) は、高尿酸血症や痛風の主要病因遺伝子であり(表1)、その機能低下により血清尿酸値が有意に上昇することがわかってきた。

URAT1, *GLUT9*, *ABCG2*の各遺伝子は、いずれも血清尿酸値のゲノムワイド関連解析 genome-wide association study (GWAS) においてその関与が示されており(表2)、ヒトの血清尿酸値の調節に重要な生理学的役割を担っている。これらの遺伝子のうち、*URAT1* 遺伝子はヒトゲノム解読以降に初めて同定されたものであり、*GLUT9* および*ABCG2*の両遺伝子についてもヒトゲノム解読後のGWASが進展した時期に

表1 ヒトの尿酸トランスポーターと尿酸代謝関連疾患

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

*痛風は単一遺伝子疾患ではないが、主要病因遺伝子として*ABCG2* 遺伝子が同定されている。

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 Augsburg [ドイツ人 Augsburg] [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>LRRc16A-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¹⁾。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

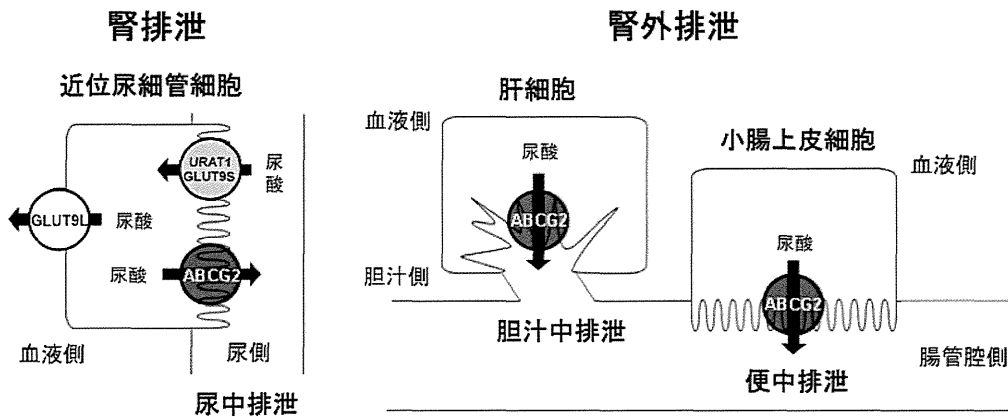


図1 尿酸トランスポーターを介した尿酸の再吸収および排泄の分子機構 (文献28より引用, 改変) URAT1とGLUT9は尿酸再吸収トランスポーターとして腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収を司る。一方で, ABCG2は尿酸排泄トランスポーターとして, 腎臓からの尿酸排泄に加えて, 腸管への尿酸排泄(腎外排泄)を司ることが示唆されている。

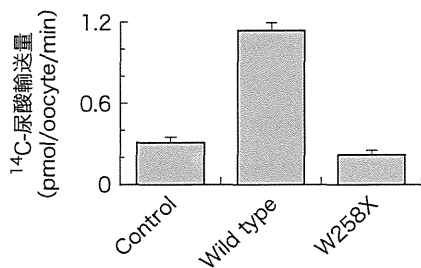


図2 *URAT1* 遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献4より引用, 改変) *URAT1*の野生株(wild type)と変異体(W258X)をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて, RI標識した尿酸の輸送能を評価した。 *URAT1*の野生株においては著明な尿酸輸送能を示し, 変異体(W258X)では機能が消失し, 腎性低尿酸血症1型の病変変異であることが示唆された。 Controlは *URAT1*を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

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²⁾。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³⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾。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⁵⁻⁷⁾。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^{8,9)}。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾、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^{5,6)}、*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¹³⁾。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¹³⁾ 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FEUA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ナルボン酸 (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

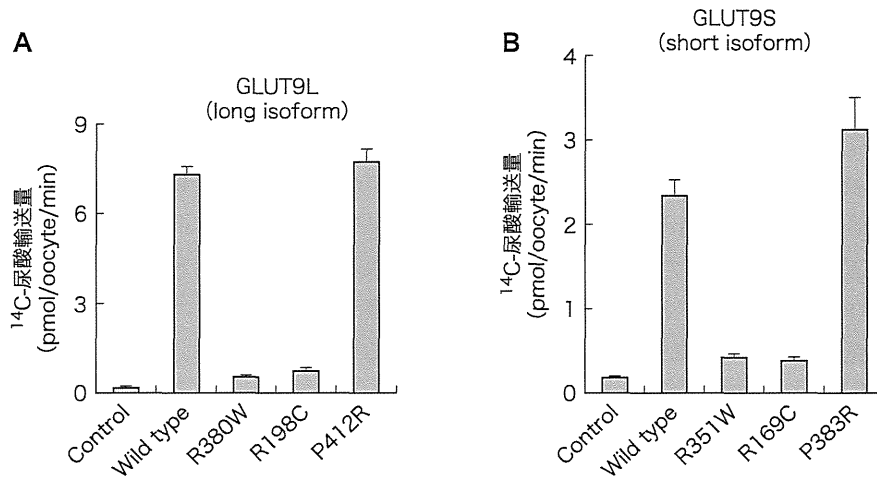


図3 *GLUT9*遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下(文献13より引用, 改変)
*GLUT9*の野生株(wild type)と変異体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。*GLUT9*のlong isoform(*GLUT9L*), short isoform(*GLUT9S*)ともに、野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体のうちR198CとR380W(*GLUT9S*ではR169CとR351Wに相当)では機能がほぼ消失し、腎性低尿酸血症2型の病変変異であることが示唆された。Controlは*GLUT9*を発現させていない卵母細胞の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

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_{UA}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¹⁴⁾。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)¹³⁾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¹⁵⁾。

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