

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

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

D. GWASに基づく尿酸関連遺伝子の同定

初期のGWASにより尿酸値の変動に関与する遺伝子として *GLUT9/SLC2A9* が報告され²¹⁻²⁴⁾、*GLUT9* がヒトにおいて生理学的に重要な尿酸トランスポーターの候補であることが示された。Vitartらは、*GLUT9* が尿酸を輸送することをGWASの報告の際に初めて記載し、さらにその輸送動態 (Km値, 890 μ M) についても明らかにした²³⁾。その後の報告でも、*GLUT9* の尿酸に対するKm値は300 ~ 1000 μ Mとされており、*URAT1* の親和性と同等であることが報告されている^{14,25)}。腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子である *URAT1* の同定はヒトゲノム解読後の成果であったが、腎性低尿酸血症2型の病因遺伝子である *GLUT9* 遺伝子の同定が上記のGWASの成果が報告されるまでなされなかったのは興味深い。尿酸代謝は哺乳類間でも著しい種差があるため、ヒトゲノム研究の進展が尿酸トランスポーター病の同定に不可欠であったことがうかがえる。

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

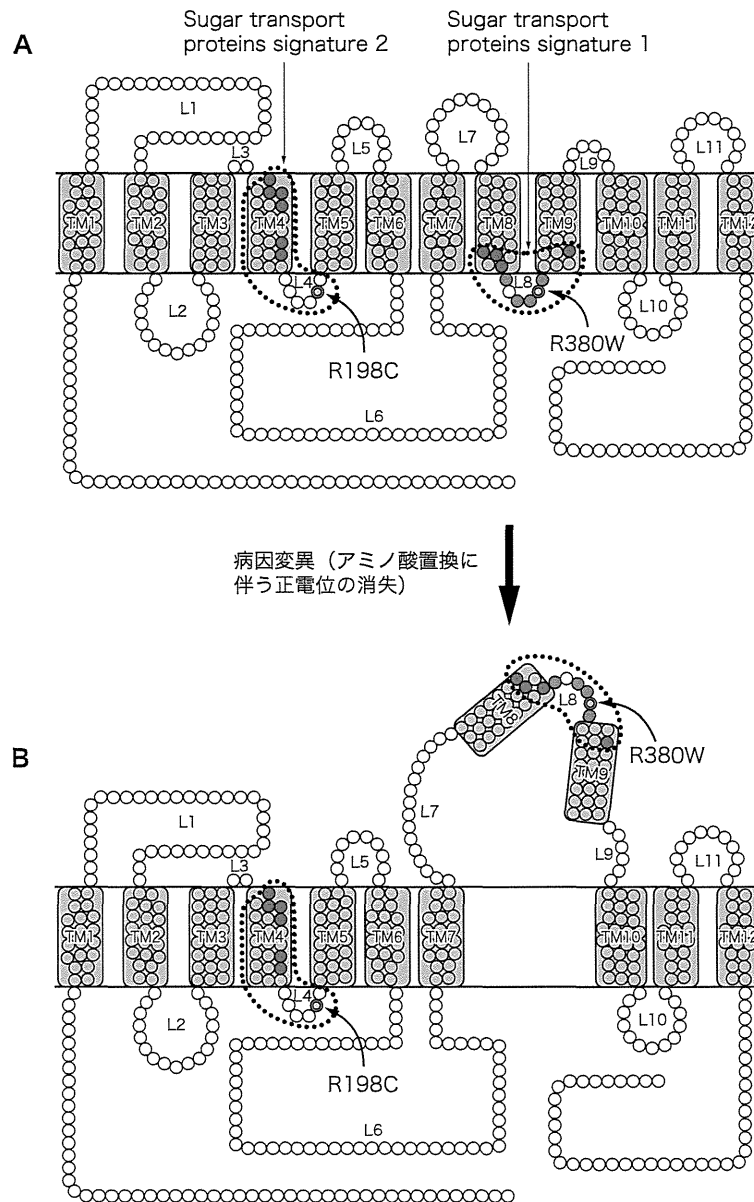


図4 GLUT1およびGLUT9に共通する病変変異による細胞内アンカー機能不全 (文献20より引用, 改変)

- A. GLUT1の病変変異(R153CとR333W)とそれに相同なGLUT9の病変変異(R198CとR380W)は、ともに糖トランスポーターにおいて種を超えて保存される sugar transport proteins signatureの中に認められ、膜貫通部位近傍の細胞内ループに位置している。どちらも、塩基性アミノ酸のアルギニンから中性アミノ酸への置換により正電荷の消失を伴うミスセンス変異である。図はGLUT9のトポロジーモデルと病変変異部位を示す。
- B. GLUT1に関する過去の報告では、sugar transport proteins signatureにおける正電荷の消失により、図に示すようなトポロジーの変化を来することが示されている。同部位のアルギニン残基は、膜トポロジーの維持に不可欠な細胞質内アンカーとして重要である。GLUT9の病変変異においても、細胞内アンカー機能不全により尿酸輸送能の消失が起きる可能性が示唆されている。

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

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

これまでのGWASの成果をもとに、近年、2万8000人以上を対象としたメタ解析が実施され、尿酸値の変動に関わるさらに多くの遺伝子群が報告された³⁵⁾。この報告では、*GLUT9*、*ABCG2*、*SLC17A3*の3つの遺伝子領域のほかに、新たに6つの遺伝子領域が見出された。そのうち、

URAT1/SLC22A12、*OAT4/SLC22A11*、*MCT9/SLC16A9*がトランスポーター遺伝子の領域としてあげられ、*PDZK1*、*GCKR*、*LRRC16A-SCGN*はその他の機能を担う遺伝子領域として報告されている(表2)。このGWASメタ解析において、*URAT1* 遺伝子のSNPと尿酸値変動との関わりが初めて確認された。さらに、*LRRC16A-SCGN*以外の5つは、その後のreplication studyにおいても血清尿酸値への影響の再現性が認められている³⁶⁾。*OAT4*については尿酸輸送活性があることが既に示されており^{37,38)}、高尿酸血症や低尿酸血症などとの関連が解明されていくものと考えられる。また、PDZドメインタンパク質*PDZK1*は、*URAT1*をはじめとするトランスポーターと結合してその機能を高めるため³⁹⁾、尿酸トランスポートソーム(尿酸輸送分子複合体)における尿酸輸送調節機構の解明につながることを期待される。2010年には日本人を対象としたGWASの結果も発表されており⁴⁰⁾、日本人においても*GLUT9*、*URAT1*、*ABCG2*が血清尿酸値と関連することが示されたほか、新たな関連遺伝子候補として*LRP2*が報告された。さらに、欧米の白人を対象としたメタ解析では、*INHBC*、*RREB1*が新たな関連遺伝子として浮上してきている(表2)⁴¹⁾。これらの遺伝子と尿酸関連疾患との関係についても、今後の研究の進展が期待される。

むすび

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

動に関わるGWASでは、*URAT1*, *GLUT9*, *ABCG2*以外にも複数の尿酸トランスポーター候補遺伝子が示されており、今後、これらの遺伝子についても生理機能や尿酸関連疾患との関係が明らかになるものと期待される。痛風・高尿酸血症治療薬であるベンズプロマロンの標的分子がURAT1であることからわかるように、腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析は、痛風や高尿酸血症に対する新たな分子標的薬の開発にも繋がる。腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の同定を含めた今後の尿酸トランスポーター研究の展開は、尿酸代謝関連疾患の診断や治療に大いに寄与するであろう。

文献

- 1) Wu XW, Lee CC, Muzny DM, et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86: 9412-6.
- 2) 松尾洋孝. 残されたトランスポーターへのアプローチ2. トランスポーターの分子機能を指標とした臨床遺伝学的解析による痛風の主要病因遺伝子 *ABCG2* の同定. *遺伝子医学MOOK*. 2010; 19: 116-25.
- 3) 松尾洋孝. 尿酸の再吸収機構と輸送体病—ゲノムワイド関連解析後の新展開. In: 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克, 編. *Annual Review 腎臓* 2010. 東京: 中外医学社; 2010. p.9-20.
- 4) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002; 417: 447-52.
- 5) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan—influence of *URAT1* gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 164-73.
- 6) Wakida N, Tuyen DG, Adachi M, et al. Mutations in human urate transporter 1 gene in pre-secretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2169-74.
- 7) Komoda F, Sekine T, Inatomi J, et al. The W258X mutation in *SLC22A12* is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 728-33.
- 8) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, et al. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive *SLC22A12* in Japanese. *Kidney Int*. 2004; 66: 935-44.
- 9) Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M, et al. A common mutation in an organic anion transporter gene, *SLC22A12*, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2576-7.
- 10) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al. Age and origin of the G774A mutation in *SLC22A12* causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet*. 2008; 74: 243-51.
- 11) Cheong HI, Kang JH, Lee JH, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 886-90.
- 12) Tzovaras V, Chatzikyriakidou A, Bairaktari E, et al. Absence of *SLC22A12* gene mutations in Greek Caucasian patients with primary renal hypouricaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67: 589-95.
- 13) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 744-51.
- 14) Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter *URATv1* (*SLC2A9*) in humans. *J Biol Chem*. 2008; 283: 26834-8.
- 15) 金井好克. 尿酸排泄異常の成因 尿酸トランスポーター. *高尿酸血症と痛風*. 2009; 17: 21-7.
- 16) 松尾洋孝, 市田公美. *GLUT9*の異常症. *高尿酸血症と痛風*. 2010; 18: 84-9.
- 17) Pascual JM, Wang D, Lecumberri B, et al. *GLUT1* deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 627-33.
- 18) Pascual JM, Wang D, Yang R, et al. Structural signatures and membrane helix 4 in *GLUT1*: inferences from human blood-brain glucose transport mutants. *J Biol Chem*. 2008; 283: 16732-42.
- 19) Sato M, Mueckler M. A conserved amino acid motif (R-X-G-R-R) in the *Glut1* glucose transporter is an important determinant of membrane topology. *J Biol Chem*. 1999; 274: 24721-5.

- 20) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, et al. Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleic Acids*. 2011; 30: 1105-11.
- 21) Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007; 3: e194.
- 22) Döring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008; 40: 430-6.
- 23) Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*. 2008; 40: 437-42.
- 24) McArdle PF, Parsa A, Chang YP, et al. Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2874-81.
- 25) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 Is a High-Capacity Urate Transporter in Humans. *PLoS Med*. 2008; 5: e197.
- 26) Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008; 372: 1953-61.
- 27) Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 10338-42.
- 28) Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci Transl Med*. 2009; 1: 5ra11.
- 29) 松尾洋孝, 高田龍平, 市田公美, 他. 痛風の主要な病因遺伝子ABCG2の同定. *実験医学*. 2010; 28: 1285-9.
- 30) Sica DA, Schoolwerth A. Elements of normal renal structure and function: Renal handling of organic anions and cations. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.645-9.
- 31) 松尾洋孝. 痛風の病因遺伝子. *痛風と核酸代謝*. 2010; 34: 159-69.
- 32) Urano W, Taniguchi A, Anzai N, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1232-4.
- 33) Iharada M, Miyaji T, Fujimoto T, et al. Type 1 sodium-dependent phosphate transporter (SLC17A1 Protein) is a Cl(-)-dependent urate exporter. *J Biol Chem*. 2010; 285: 26107-13.
- 34) Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem*. 2010; 285: 35123-32.
- 35) Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*. 2009; 5: e1000504.
- 36) van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, et al. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 387-95.
- 37) 木村弘章, 市田公美, 細山田真, 他. 近位尿細管腔膜側に存在するヒト有機陰イオントランスポーター hOAT4 (human Organic Anion Transporter 4) における尿酸輸送の解析. *痛風と核酸代謝*. 2001; 25: 113-20.
- 38) Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 430-9.
- 39) Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, et al. The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem*. 2004; 279: 45942-50.
- 40) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*. 2010; 42: 210-5.
- 41) Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 523-30.

低尿酸血症の頻度，原因，分類を教えてください

千葉俊周** 松尾洋孝** 市田公美*** 四ノ宮成祥**



●モデル回答●

わが国における低尿酸血症（血清尿酸値 2.0 mg/dL 以下）の頻度は男女差があり，男性で 0.14～0.22%，女性で 0.25～0.40%と報告されています。米国における低尿酸血症の頻度は 0.72%との報告があります。低尿酸血症は，原因により肝臓での産生低下型と，腎臓における再吸収低下型に分類されます。産生低下型は主に酵素異常症によるもので，キサンチン尿症や phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下症などが含まれますが，その頻度はきわめてまれです。再吸収低下型には，Fanconi 症候群など腎臓近位尿細管での再吸収が全般的に障害される疾患に随伴してみられるものと，腎臓での尿酸再吸収が特異的に障害される腎性低尿酸血症があります。腎性低尿酸血症は原因遺伝子により分類され，urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) 遺伝子によるものを腎性低尿酸血症 1 型，glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) 遺伝子によるものを腎性低尿酸血症 2 型と呼びます。

🗨️回答のポイント

- (1) 腎性低尿酸血症の頻度は，わが国において男性で 0.14～0.22%，女性で 0.25～0.40%，米国で 0.72%と報告されている。
- (2) 原因により産生低下型と再吸収低下型に分類される。
- (3) 産生低下型には，先天性の酵素異常症が含まれるが，その頻度はまれである。
- (4) 再吸収低下型には，Fanconi 症候群など腎臓近位尿細管での再吸収が全般的に障害される疾患に随伴してみられるものと，腎臓での尿酸再吸収が特異的に障害される腎性低尿酸血症がある。
- (5) 腎性低尿酸血症は，その原因遺伝子により腎性低尿酸血症 1 型 (URAT1 異常) と腎性低尿酸血症 2 型 (GLUT9 異常) に分類される。
- (6) 未知の原因遺伝子による腎性低尿酸血症 3 型も想定されており，現在検索が進められている。

* Epidemiology and classification of 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

** 防衛医科大学校分子生体制御学講座 CHIBA Toshinori, et al

*** 東京薬科大学病態生理学教室

I 頻 度

低尿酸血症とは、血清尿酸値低値によって特徴づけられる疾患で、運動後急性腎不全や尿路結石を生じることがある。低尿酸血症の診断のための正常下限値は、1.5 mg/dL とするものから 4.0 mg/dL とするものまで、報告により幅がある¹⁾。一般的には、男女を問わず血清尿酸値 2.0 mg/dL 以下を低尿酸血症としている報告が多い。しかし、正常下限値を低く設定しすぎると、*URAT1/SLC22A12* や *GLUT9/SLC2A9* といった尿酸トランスポーター遺伝子のヘテロ変異による軽度の腎性低尿酸血症（血清尿酸値 2.0~3.0 mg/dL）を見逃す可能性があり、注意が必要である。

低尿酸血症の原因には、尿酸降下薬服用を含む薬剤性のもや重症疾患に合併する二次性のもも含まれる。そのため、入院患者では外来患者と比較し、低尿酸血症の頻度が上昇する傾向にある。入院患者の場合、低尿酸血症の頻度はわが国では 0.84%、米国では 0.97%と報告されている²⁾。血清尿酸値の正常値に幅があること、入院患者と外来患者で頻度に関係があることから単純な比較はできないが、低尿酸血症の頻度は男性で 0.14~0.22%、女性で 0.25~0.40%と報告されている¹⁾。米国の外来患者を対象とした研究では、低尿酸血症の頻度は 0.72%と報告されている²⁾。

II 原因と分類

尿酸は主に肝臓で 1 日当たり 700 mg 産生され、2/3 が腎臓から、残り 1/3 がそのほか（消化管など）から排泄される。表に示すように、低尿酸血症はその発症機序によって産生低下型と再吸収低下型（排泄亢進型）に分類される³⁾。このうち産生低下型によるものはきわめてまれで、低尿酸血症のほとんどは腎臓尿細管での再吸収低下による腎性低尿酸血症である。

1. 産生低下型

プリン体は細胞の DNA や食物中などに広く認

表 低尿酸血症の分類

A 尿酸産生低下型低尿酸血症
1. 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症
2. キサンチン尿症（タイプ I, タイプ II）
3. モリブデンコファクター欠損症
4. purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症
5. phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下症
6. 重症肝障害
7. 薬物の使用 (allopurinol, febuxostat など)
8. るいそう
B 尿酸再吸収低下型（排泄亢進型）低尿酸血症
1. 腎性低尿酸血症（1 型：URAT1 異常症, 2 型：GLUT9 異常症, 3 型：遺伝子未同定）
2. Fanconi 症候群
3. Wilson 病
4. ADH 不適合分泌症候群 (SIADH)
5. 悪性腫瘍
6. 糖尿病
7. 薬物の使用 (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone など)
8. 妊娠
9. 難治性下痢

（文献 3）より引用，一部改変）

められる物質であり、これが生体内で代謝され尿酸となる。ヒトを含む霊長類の一部では、尿酸をアラントインに分解する酵素であるウリカーゼが偽遺伝子となり、その機能が欠損している。そのため、ヒトでは尿酸がプリン体の最終代謝産物となっている。

産生低下型の低尿酸血症としては、先天性の酵素異常症であるキサンチンオキシダーゼ欠損症（キサンチン尿症）、purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症、phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下型などがあるが、その頻度は低い。キサンチン尿症は、キサンチンオキシダーゼが遺伝的に不足し、プリン化合物を分解した際に生じるキサンチンから尿酸への変換が障害される。PNP 欠損症は、グアノシンからグアニン、イノシンからヒポキサンチンを生じる反応の両方を触媒する酵素である PNP が欠損した疾患である。PRPP 合成酵素活性低下型では、リボース 5-リン酸から PRPP への合成が障害される。そ

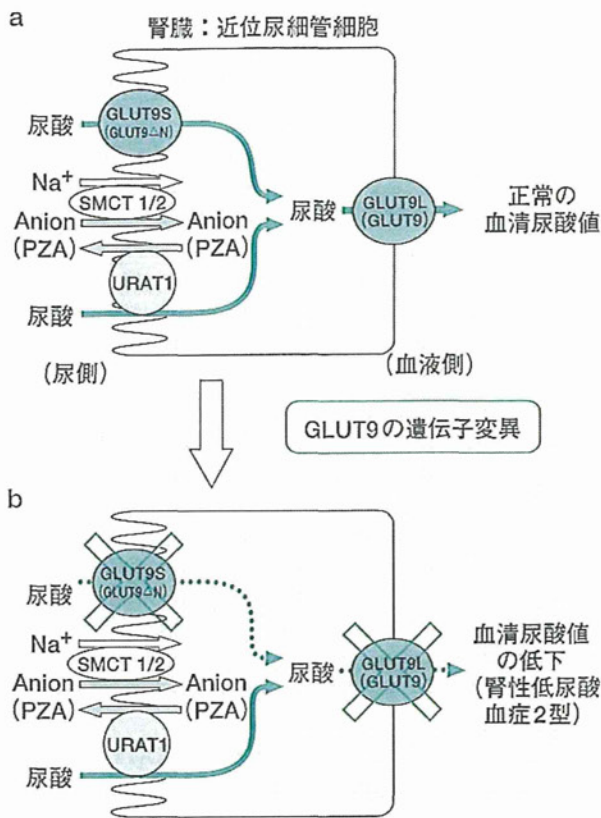


図 尿酸トランスポーターによる再吸収とその機能低下による腎性低尿酸血症の分子病態

腎臓での尿酸の再吸収は尿酸トランスポーターによって担われている。

a: 尿酸の生理学的再吸収。生理学的には、尿側の尿酸は URAT1 と GLUT9 によって近位尿細管細胞内に取り込まれ、GLUT9 によって血液側へと輸送される。

b: 腎性低尿酸血症における尿酸再吸収障害。GLUT9 の病因変異により尿酸輸送能が損なわれ、近位尿細管における尿酸の再吸収が障害される。その結果、尿酸の尿中排泄率が上昇し、血清尿酸値が減少する。

図は GLUT9 異常による腎性低尿酸血症 2 型の分子病態の例を示すが、URAT1 異常による腎性低尿酸血症においても同様な機序により血清尿酸値が低下する。

のほか、るいそうや重症肝障害でも低尿酸血症となる可能性があるほか、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノールなど尿酸合成阻害作用をもつ薬剤の使用によるものも尿酸産生低下型低尿酸血症に含まれる。

2. 再吸収低下型

血清中の尿酸は腎臓糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収される。近位尿細管での再吸収は尿酸輸送体（尿酸トランスポーター）によって担われる。尿酸は腎臓糸球体を自由に通過できると考えられているが、最終的な尿酸排泄率は通常 10% にも満たない。このことから、尿酸は近位尿細管で大部分が再吸収されることがわかる。

再吸収低下型は、Fanconi 症候群など他疾患に随伴してみられるもののほか、benzbromarone などの薬物使用による低尿酸血症と、尿酸トランスポーターの機能低下に起因する腎性低尿酸血症 (図) とに分類される。

Fanconi 症候群は先天性、後天性、また特発性に腎臓近位尿細管での再吸収が全般的に障害される疾患である。そのうち、先天性 Fanconi 症候群を呈するものとして、腎臓へのセルロプラスミン非結合銅の沈着に起因する Wilson 病がある。

ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主に URAT1 および GLUT9 の 2 つの尿酸トランスポーターがその役割を担っており、腎性低尿酸血症はこれらの原因遺伝子によって分類される。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 (renal hypouricemia type 1: RHUC1), GLUT9 によるものを腎性低尿酸血症 2 型 (renal hypouricemia type 2: RHUC2) と呼ぶ⁴⁾。

日本人の腎性低尿酸血症のうち最も高頻度に見られるのは 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] である^{5,6)}。32 例の腎性低尿酸血症症例を対象とした研究では、30 例に W258X 変異がみられ、そのアレル頻度は 74.1% と報告されている⁶⁾。一般集団を対象に調査した場合も、W258X 変異アレル頻度は 2.30~2.37% と高値であることが報告されている⁷⁾。一方、アジア人以外を対象にした研究では、腎性低尿酸血症 1 型 (URAT1 が原因遺伝子) の報告は乏しく、ギリシャ人の腎性低尿酸血症 8 症例を対象とした調査では、W258X 変異は見出されなかった⁷⁾。ユダヤ人において腎性低尿酸血症 1 型が報告されて

いるが、これは W258X 変異によるものではなく R406C 変異によるものであった⁸⁾。次いで同定された腎性低尿酸血症 2 型の原因遺伝子は *GLUT9* である⁹⁾。*GLUT9* 解析において見出された 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〕および 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〕では、両者ともほぼ完全に尿酸の再吸収能が消失していた。いずれの変異も、尿酸トランスポーター分子の膜貫通部位の近傍で、塩基性のアミノ酸が中性のアミノ酸に置換され電荷の消失が起きている。これにより、膜貫通部位の構造が変化し、尿酸輸送能が消失するものと考えられている⁴⁾。

現在、腎性低尿酸血症の原因遺伝子として報告されている既知の原因遺伝子は、*URAT1* と *GLUT9* のみである。しかし、腎性低尿酸血症のうち *URAT1* と *GLUT9* の両者に遺伝子変異を認めない症例が存在しており、新規遺伝子異常に起因する腎性低尿酸血症 3 型の存在が想定されている。今後、さらなる新規原因遺伝子の同定が待たれる。

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) 久留一郎, 坪井麻理子, 重政千秋：遺伝性腎性低尿酸血症。日本臨牀 54：3337-3342, 1996
- 3) 松尾洋孝, 市田公美：GLUT9 の異常症。高尿酸血症と痛風 18：84-89, 2010
- 4) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, et al：Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 30：1105-1111, 2011
- 5) 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
- 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 15 (1)：164-173, 2004
- 7) 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。Annual Review 腎臓 2010：9-20, 2010
- 8) Dinour D, Bahn A, Ganon L, et al：URAT1 mutations cause renal hypouricemia type 1 in Iraqi Jews. Nephrol Dial Transplant 26 (7)：2175-2181, 2011
- 9) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al：Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet 83：744-751, 2008

* * *

3. 腎性低尿酸血症

Renal hypouricemia

中山昌喜*¹ 松尾洋孝*¹ 市田公美*² 四ノ宮成祥*¹**Keywords** 腎性低尿酸血症, GLUT9/SLC2A9, URAT1/SLC22A12, 尿酸輸送体(トランスポーター), 運動後急性腎不全

I. 概 念

腎性低尿酸血症は、血清中の低尿酸値を特徴とする遺伝性疾患であり、疾患頻度は不明である。無症候性であることも多いが、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。腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収障害に起因しており、原因遺伝子により腎性低尿酸血症1型 (renal hypouricemia type 1: RHUC1) と腎性低尿酸血症2型 (renal hypouricemia type 2: RHUC2) に分けられる¹⁾。それぞれ urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) と glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) の遺伝子変異が原因である。現在のところ根治療法はなく、合併症に対して対症療法を行う。腎性低尿酸血症そのものの予後は良好であり、十分な水分摂取などにより合併症を予防することが肝要である。

II. 病 態

尿酸輸送に関わる膜トランスポーター(尿酸輸送体)の遺伝子変異により、腎臓の近位尿細管細胞における尿酸再吸収機能が低下することが、基本的な病態である。

1. 尿酸について

プリン体は、細胞のDNAや食物中などに広く認められる物質であり、これが生体内で代謝され尿酸となる。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 uricase は偽遺伝子となっており、その機能が欠損している。このため、ウリカーゼをもつマウスなどと比較すると、ヒトの血清尿酸値は高値を示す。血中に尿酸が過剰に存在する状態である高尿酸血症は、痛風や高血圧のリスクとなるなど、過剰な尿酸の不利益は広く知られている。一方で、尿酸は強力な抗酸化作用を有し、ヒトの血中における第一の抗酸化物質として(同じく抗酸化物質であるビタミンCの約6倍の濃度で存在する)、長寿(あるいはアンチエイジング)に関連する可能性も考えられている²⁾。

2. 腎臓における尿酸の動態

腎臓における尿酸の動態では、再吸収や分泌をつかさどる尿酸輸送体が重要な役割を担っている。腎糸球体において原尿中に濾過された尿酸は、その大部分が近位尿細管で再吸収される。ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主に URAT1³⁾ および GLUT9⁴⁾ の2つの尿酸再吸収輸送体が担っている。*in vitro* の検討において、URAT1 と GLUT9 はどちらも高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンにより、その再吸収機能が抑制される。

最近の研究により、尿酸分泌をつかさどる輸送体 ABCG2/BCRP (ATP-binding cassette, subfamily G, member 2) が見出されており、その遺伝子変異が痛風の主要な原因の一つであることも判明している⁵⁾。

*¹防衛医科大学校分子生体制御学講座
(〒359-8513 所沢市並木3-2)

*²東京薬科大学病態生理学教室

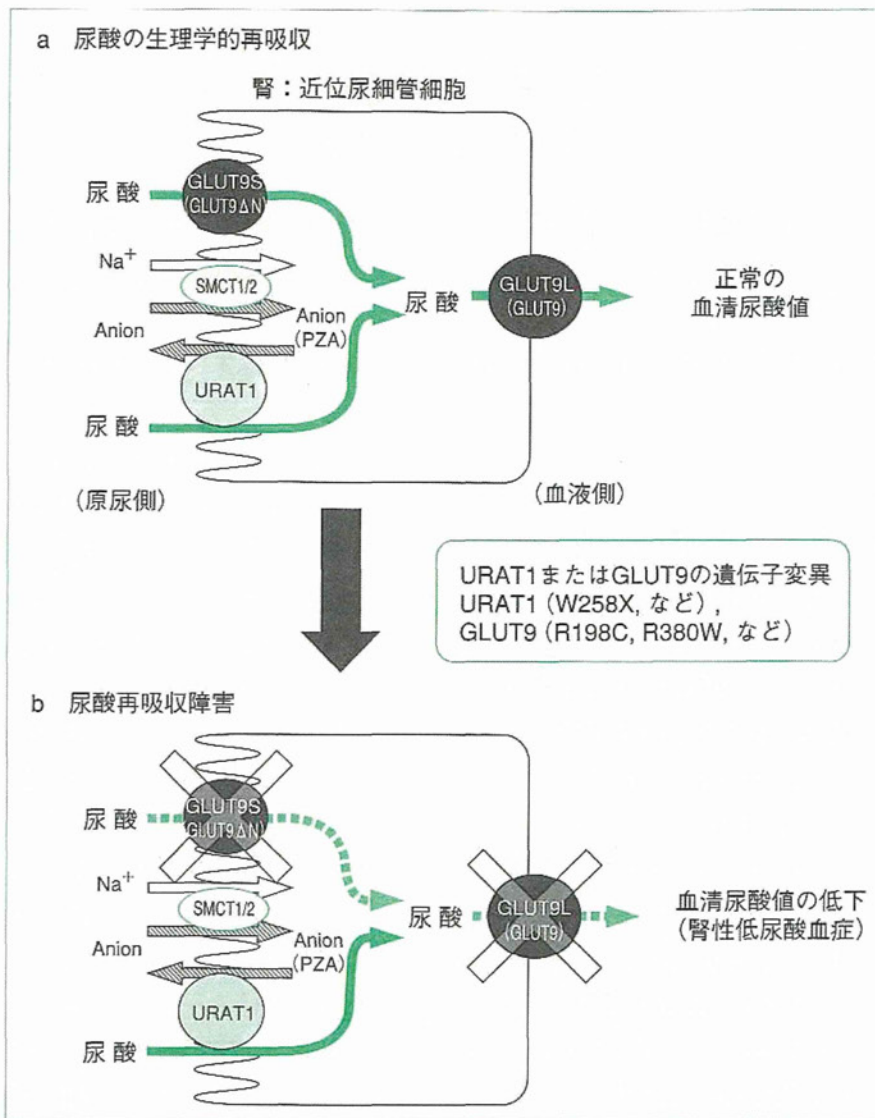


図 腎臓における尿酸の生理学的再吸収および障害の分子機構

腎臓の近位尿細管細胞における尿酸再吸収および障害の分子機構を示す。
 a：尿酸の生理学的再吸収モデルにおいて、尿酸は原尿側から血液側へ、URAT1 および GLUT9（アイソフォームである GLUT9L と GLUT9S に分けて表示している）という2つの膜輸送体を介して再吸収される。
 b：URAT1 または GLUT9 に遺伝子変異があり、再吸収機能が低下すると、血清尿酸値は低下する（ここでは一例として、GLUT9 に遺伝子変異があった場合を示している）。PZA は URAT1 輸送体において尿酸と交換輸送され、尿酸の再吸収を促進することから、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別にピラジナミド負荷試験が使用できる。しかし、URAT1 または GLUT9 の遺伝子変異を直接解析した方が、被検者に対する負担が軽く、かつ簡便である。

3. 腎性低尿酸血症の発症機序と分類

URAT1 または GLUT9 の遺伝子変異により、近位尿細管における尿酸の再吸収機能が低下すると、原尿からの尿酸の再吸収は減少し、尿中への尿酸排泄が増加する。このため、血中の尿酸値は

減少し、腎性低尿酸血症が引き起こされる（図）。

腎性低尿酸血症の原因となる遺伝子変異にはいくつかのパターンが知られており、URAT1 遺伝子の機能消失変異である「W258X」変異³⁾ (URAT1 遺伝子の258番目のアミノ酸であるトリプトファン

表 腎性低尿酸血症の主な鑑別疾患

- A. 尿酸排泄亢進型低尿酸血症
1. 腎性低尿酸血症 (1型: URAT1 異常症, 2型: GLUT9 異常症, 3型 (?): 遺伝子未同定)
 2. Wilson 病
 3. Fanconi 症候群
 4. ADH 不適合分泌症候群 (SIADH)
 5. 悪性腫瘍
 6. 糖尿病
 7. 薬物の使用 (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone 等)
 8. 妊娠
 9. 難治性下痢
- B. 尿酸産生低下型低尿酸血症
1. 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症
 2. キサンチン尿症 (タイプ I, タイプ II)
 3. モリブデンコファクター欠損症
 4. purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症
 5. phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下症
 6. 重症肝障害
 7. 薬物の使用 (allopurinol 等)
 8. るいそう

ン (W) に対応するコドンが終止コドン (X) となる変異) は日本人の腎性低尿酸血症患者に最も高頻度に認められる。GLUT9 遺伝子では、やはり機能消失変異である「R198C」および「R380W」変異 (GLUT9 遺伝子の 198 番目または 380 番目のアルギニン (R) に対応するコドンがそれぞれシステイン (C) またはトリプトファン (W) となる変異) が、腎性低尿酸血症患者における遺伝子変異として最初に報告された⁴⁾。「R198C」および「R380W」はともに GLUT9 の膜貫通領域近傍の塩基性アミノ酸が中性アミノ酸に置換される変異で、これにより膜貫通部位の構造変化が引き起こされ尿酸輸送機能が消失するという機序が考えられている¹⁾。

URAT1 遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症を「腎性低尿酸血症 1 型」、GLUT9 遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症を「腎性低尿酸血症 2 型」と呼ぶが、URAT1 と GLUT9 のいずれにも変異を認めない症例が確認されていることから、「腎性低尿酸血症 3 型」⁶⁾ の存在が示唆される (表)。

Ⅲ. 診断および臨床検査

現時点では腎性低尿酸血症の診断・治療ガイドラインは存在しない。健康診断等で偶然発見されることが多いが、合併症を発症して初めて診断されることもある。血液・尿検査所見、合併症などを参考にして診断する。病型の判別には薬剤負荷試験が用いられることもあるが、患者への負担を考慮すると、尿酸輸送体の遺伝子検査によるタイプ分けが現実的であると考えられる。

1. 自覚症状・他覚症状

ほとんどの例では特別な自覚症状や他覚症状はなく、健康診断で偶然見つかることが多い。運動後に急性腎不全を発症する場合や尿路結石の症状を呈することがある。

2. 血液検査 (血清尿酸値)

低尿酸血症の基準について、過去の報告によれば血清尿酸値を「1.5 mg/dL 以下」とするものから「4.0 mg/dL 以下」とするものまで幅がある⁷⁾。一般にその基準を「2.0 mg/dL 以下」とするものが多いが、この場合、URAT1 や GLUT9 のヘテロ変異による軽度の低尿酸血症患者 (血清尿酸値 2.0~3.0 mg/dL) を見逃す可能性があり、注意が必要である。

3. 尿検査 (尿中尿酸排泄率 (尿酸クリアランス比))

腎臓から尿中への尿酸排泄亢進の有無を検査するため、尿中尿酸排泄率 fractional excretion of uric acid (FE_{UA}) を測定する。FE_{UA} はクレアチニンクリアランスと尿酸クリアランスの比であり、1 回の採血および一時尿または蓄尿の検体を用い、以下の計算式により算出する。

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

(ただし、UUA は尿中尿酸値 (mg/dL), SCr は血清クレアチニン値 (mg/dL), SUA は血清尿酸値 (mg/dL), UCr は尿中クレアチニン値 (mg/dL) を指す)

FE_{UA} の基準値は 5.5~11.1% である。腎性低尿酸血症患者では 50% を超えることもある。

4. 病型鑑別（ピラジナミド負荷試験、遺伝子検査）

結核治療薬ピラジナミドの代謝産物であるピラジンカルボン酸（PZA）と尿酸は、URAT1において交換輸送され、尿酸の再吸収を促進する。したがって、正常なURAT1をもつ場合、ピラジナミド負荷試験により尿酸再吸収の増加を示す。逆に、URAT1の機能が低下している腎性低尿酸血症1型においては、ピラジナミド負荷試験では尿酸再吸収の増加が認められないか、もしくは増加の程度は少ない。一方、GLUT9輸送体はPZAを輸送しないため、腎性低尿酸血症2型では正常と同様の尿酸再吸収の増加を示す^{4,6,8)}。

しかし、臨床の現場でピラジナミド負荷試験などの薬剤負荷試験を行うことは、患者に対する負担が大きい。そのため、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別には、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. 鑑別疾患

鑑別疾患としては、キサンチン尿症やFanconi症候群など既知の遺伝性疾患のほか、薬物使用による近位尿細管障害などの病態が含まれる（表）。

IV. 治療

腎性低尿酸血症に対する根治療法は存在せず、合併症に対しては対症療法（尿路結石に対して鎮痛剤投与や補液など、急性腎不全に対して利尿剤投与や水分管理など）を行う。腎性低尿酸血症そのものの予後は良好であり、合併症の予防を念頭

に置いて対処する。

患者には運動前に数100 mL程度の十分な水分摂取を薦め、また運動前日の飲酒を避けることで、脱水による合併症の誘発を予防する。特に、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）服用後の無酸素運動は運動後急性腎不全を誘発しやすいことが知られており、患者には注意喚起すべきである。

文献

- 1) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al : Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1105-1111, 2011
- 2) Hediger MA : Kidney function : gateway to a long life? *Nature* 417 : 393-395, 2002
- 3) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417 : 447-452, 2002
- 4) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, et al : Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 83 : 744-751, 2008
- 5) 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* 1 : 5ra11, 2009
- 6) 松尾洋孝, 四ノ宮成祥 : 代謝 臨床分野での進歩 腎性低尿酸血症の遺伝学. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* 2012, pp145-154, 中外医学社, 東京, 2012
- 7) 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
- 8) 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. *Annual Review 腎臓* 2010, pp9-20, 中外医学社, 東京, 2010

尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター

Urate Transporters as a Regulatory Factor for Urate Handling

松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥

Hiroataka Matsuo, Kimiyoshi Ichida, Tappei Takada, Akiyoshi Nakayama, Nariyoshi Shinomiya

生理学的に重要なヒトの尿酸トランスポーターとしては、腎臓における尿酸再吸収を司る URAT1 と GLUT9 のほか、腎臓や腸管における尿酸排泄を司る ABCG2 が知られている。尿酸再吸収トランスポーター遺伝子 *URAT1* と *GLUT9* は、それぞれ腎性低尿酸血症 1 型と 2 型の原因遺伝子であり、かつ痛風・高尿酸血症の有望な治療標的分子である。一方、尿酸排泄トランスポーター遺伝子 *ABCG2* は痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子である。最近になって、*ABCG2* の機能不全による腸管を含む腎外尿酸排泄低下が高尿酸血症の主要な機序の 1 つであることがわかり、これまでの定説を覆す新たな高尿酸血症の病型概念が提唱されている。



尿酸トランスポーター, 痛風・高尿酸血症, 腎性低尿酸血症

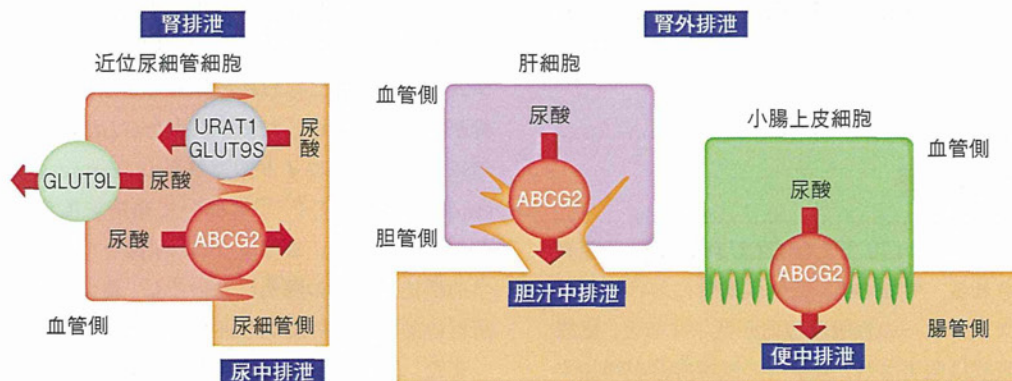
はじめに

尿酸トランスポーターは、細胞膜に存在して血清尿酸値を調節する分子であり、腎臓の尿細管において尿酸の再吸収に働く分子と、腎臓や腸管などにおける尿酸の排泄に働く分子がある。これらの尿酸トランスポーターは、尿酸動態の重要な支配要因の 1 つとして血清尿酸値の調節に関わっており、その機能不全は血清尿酸値の異常を引き起こすことがわかってきている。本稿では尿酸トランスポーターの視点からみた血清尿酸値の生理学的な調節機構と、その機能不全による病

態について解説する。また、これまでのトランスポーター研究の成果から、生活習慣病の 1 つである高尿酸血症の病態の解明が進展している現状についても概説する。

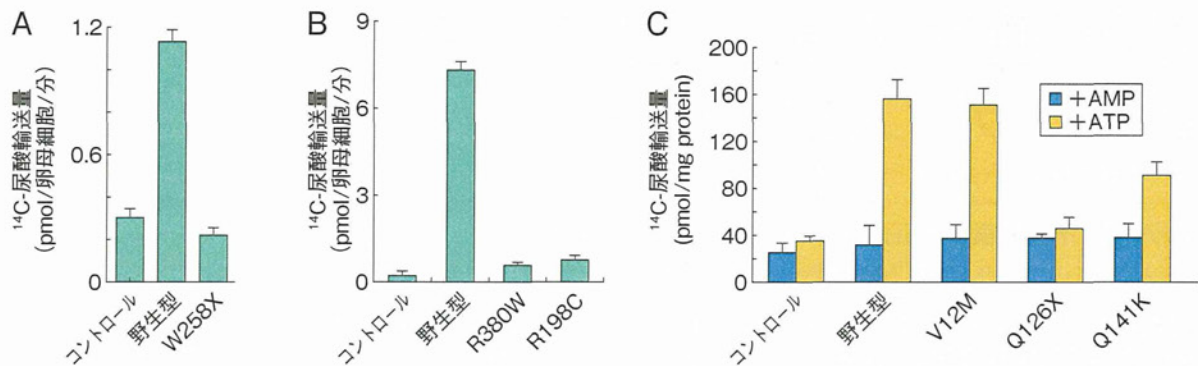
I ヒトにおける尿酸輸送機構

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。そのため、ヒトの尿酸値はマウスなど他の哺乳類と比較して高値を示す¹⁾。また、ウリカーゼ欠損のため、尿酸はヒトにおけるプリン代謝の最終代謝産物と



■ 図1 尿酸の輸送機構

腎臓の近位尿細管細胞膜には、尿酸再吸収トランスポーターである URAT1 と GLUT9 (GLUT9L は long isoform, GLUT9S は short isoform) が発現し、尿酸の再吸収を司る。尿酸排泄トランスポーター ABCG2 は、腎臓近位尿細管細胞、肝細胞、小腸上皮細胞などの管腔側に発現し、尿酸の排泄を司る。Matsuo H, et al: Sci Transl Med (2009) 1: 5ra11 より改変。



■図2 尿酸トランスポーターによる尿酸輸送

アフリカツメガエルの卵母細胞(A, B)または膜小胞(C)を用いてトランスポーターによる尿酸輸送能を見た。野生型のURAT1(A), GLUT9(B), ABCG2(C)による尿酸輸送は、それぞれのトランスポーター遺伝子の病因変異により著明に低下している。詳細は本文参照。Enomoto A, et al: Nature (2002) 417: 447-452, Matsuo H, et al: Am J Hum Genet (2008) 83: 744-751, Matsuo H, et al: Sci Transl Med (2009) 1: 5ra11より改変。

なり、腎臓で排泄・分泌を受けるとともに、小腸などから排泄される。

ヒトにおける尿酸トランスポーターを介した尿酸輸送機構では、3つの主要な尿酸トランスポーターの役割が明らかになっている(図1)。尿酸再吸収トランスポーターであるURAT1/SLC22A12とGLUT9/SLC2A9が、腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収を担っている。腎臓の糸球体で濾過された原尿中の尿酸は、近位尿細管の管腔側に局在するURAT1を介して再吸収に向けて輸送される²⁾。GLUT9のうち特にGLUT9L(long isoform)は近位尿細管の血管側に局在しており、URAT1と協働して尿酸の再吸収を司る³⁾。これに対して尿酸の排泄は、3つ目の尿酸トランスポーターであるABCG2/BCRPが担っている^{4), 5)}。ABCG2は、腎臓の近位尿細管や小腸上皮細胞の管腔側に局在し、排泄に向けた尿酸輸送を司る^{4), 5)}。

II 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は、URAT1またはGLUT9の遺伝子変異により引き起こされる。すなわち、近位尿細管におけるこれらの尿酸トランスポーターの再吸収機能が低下すると、原尿からの尿酸の再吸収は阻害され、尿中への尿酸排泄が増加することにより、血中の尿酸値は低下する。URAT1遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症は“腎性低尿酸血症1型”、GLUT9遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症は“腎性低尿酸血症2型”と呼ばれる⁶⁾。腎性低尿酸血症

を引き起こす遺伝子変異にはいくつかのパターンが知られているが、日本人の腎性低尿酸血症患者に最も高頻度に認められるのはURAT1遺伝子の機能消失変異である“W258X”変異²⁾(258番目のアミノ酸であるトリプトファン(W)に対応するコドンが終止コドン(X)となる変異)である(図2)。GLUT9遺伝子が関わる腎性低尿酸血症患者では、機能消失変異である“R198C”変異(198番目のアルギニン(R)に対応するコドンがシステイン(C)となる変異)および“R380W”変異(380番目のアルギニン(R)に対応するコドンがトリプトファン(W)となる変異)が最初に報告された(図2)³⁾。“R198C”変異および“R380W”変異は共にGLUT9の膜貫通領域近傍の塩基性アミノ酸が中性アミノ酸に置換される変異で、これにより膜貫通部位の構造が変化し尿酸輸送機能が消失するものと考えられている⁶⁾。

尿酸トランスポーター遺伝子はURAT1を含めて、ヒトゲノム情報解読後に行われた詳細な遺伝学的解析と分子機能解析が同定の鍵となった^{7), 8)}。またGLUT9については、2007年以降のゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)^{9)~12)}において血清尿酸値と関連があることが指摘された。このように、尿酸トランスポーターの生理学的機能と病態の解明においては、遺伝学的解析と分子機能解析の効果的な併用が不可欠であった。

また、URAT1とGLUT9のいずれにも変異を認めない低尿酸血症例が確認されていることから、“腎性低尿酸血症3型”¹³⁾の存在が示唆されている。その病態には未知の尿酸トランスポーターが関与している可能性がある。

■表1 血清尿酸値のゲノムワイド関連解析(GWAS)による候補遺伝子の探索

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]	GLUT9/SLC2A9, PJA2	9
2008	Döring et al	1,644人 [4,162人] [4,066人] [1,719人]	ドイツ人Augsberg [ドイツ人Augsberg] [ドイツ人Pomerania] [オーストリア人Salzburg]	GLUT9/SLC2A9	10
2008	Vitart et al	986人 [708人]	クロアチア人 [イギリス人Orkney島]	GLUT9/SLC2A9	11
2008	McArdle et al	868人	ドイツ系アメリカ人	GLUT9/SLC2A9	12
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	GLUT9/SLC2A9, ABCG2 SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster	15
2009	Kolz et al	28,141人	ヨーロッパ人(メタ解析)	GLUT9/SLC2A9, ABCG2 SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11 MCT9/SLC16A9, PDZK1, GCKR LRRC16A-SCGN gene cluster	16
2010	Kamatani et al	14,700人	日本人	URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 ABCG2, LRP2	17
2010	Yang et al	22,054人	欧米白人(メタ解析)	GLUT9/SLC2A9, ABCG2 OAT4/SLC22A11 SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3-SLC17A2 gene cluster GCKR, INHBC, RREB1, PDZK1	18

[]はreplication studyの対象を示す。松尾洋孝ら: Annual Review糖尿病・代謝・内分泌2012 (2012): 145-154より改変。

III 痛風・高尿酸血症

1. 痛風・高尿酸血症の主要な病因遺伝子

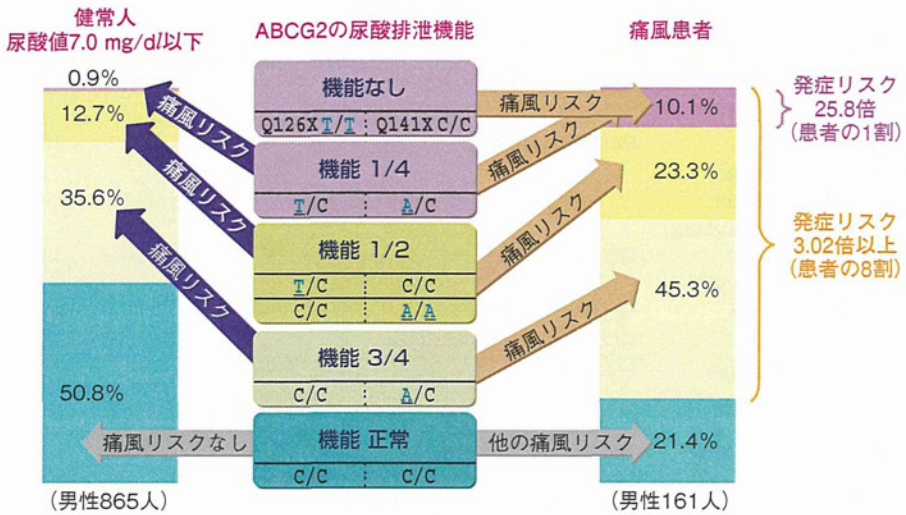
生活習慣病の1つである痛風や高尿酸血症の要因は、肥満や高プリン食の摂食過多といった環境要因に加え、遺伝的な要因が考えられていた。近年の遺伝子解析技術の進歩により、ゲノムワイド連鎖解析(genome-wide linkage analysis)¹⁴⁾やGWAS^{15)~18)}が導入され、ヒトゲノム全体において痛風や血清尿酸値の変動に関わる遺伝子多型の解析が可能になってきた。特に、GWASなどの網羅的な遺伝子解析により、尿酸トランスポーター遺伝子を含む複数の遺伝子が同定されている(表1)。それらの遺伝子のうち、ABCG2というトランスポーター遺伝子は尿酸排泄トランスポーターをコードし、痛風の主要な原因遺伝子であることが報告された⁵⁾。特に、この遺伝子ABCG2において、“Q126X”変異(126番目のアミノ酸であるグルタミン(Q)に対応するコドンが終止コドン(X)となる変異)および“Q141K”変異(141番目のアミノ酸であるグルタミン(Q)に対応するコドンがリジン(K)となる変異)の2種類のSNP(single nucleotide polymorphism: 一塩基多型)の組み合わせによりABCG2の機能低下を来た

すことが痛風の発症に関与していることがわかった(図2)。健常人男性(血清尿酸値が7.0 mg/dl以下)と男性痛風症例との比較解析において、痛風症例の約8割に何らかのABCG2機能低下を認め、ABCG2の機能異常が痛風発症リスクを3倍以上、上昇させることがわかった。また、重度のABCG2機能低下(ABCG2機能が正常の1/4以下)を認める男性の場合は、痛風発症リスクが25.8倍にも上ることがわかった。これらの所見は、ABCG2が痛風の主要な原因遺伝子であることを示唆する(図3)。

痛風と関連する遺伝子はABCG2以外にも複数同定されているが、ABCG2ほどの高いリスクを呈し高頻度に遺伝子多型が認められるものはこれまでに報告されていない⁸⁾。

2. 高尿酸血症の新しい病型概念

尿酸排泄トランスポーターABCG2の尿酸排泄能に着目した筆者らの研究は、これまでの内科教科書に記載されている高尿酸血症の病型分類とは異なる新しい病型概念の提唱につながった¹⁹⁾。644人の高尿酸血症患者の尿検体を用いて尿酸排泄を調べたところ、ABCG2の変異により尿酸排泄機能が低下すると腎臓からの尿酸排泄量は予想に反して増加することがわかった。このようなABCG2尿酸排泄機能の低下



■図3 ABCG2の機能低下と痛風のリスク

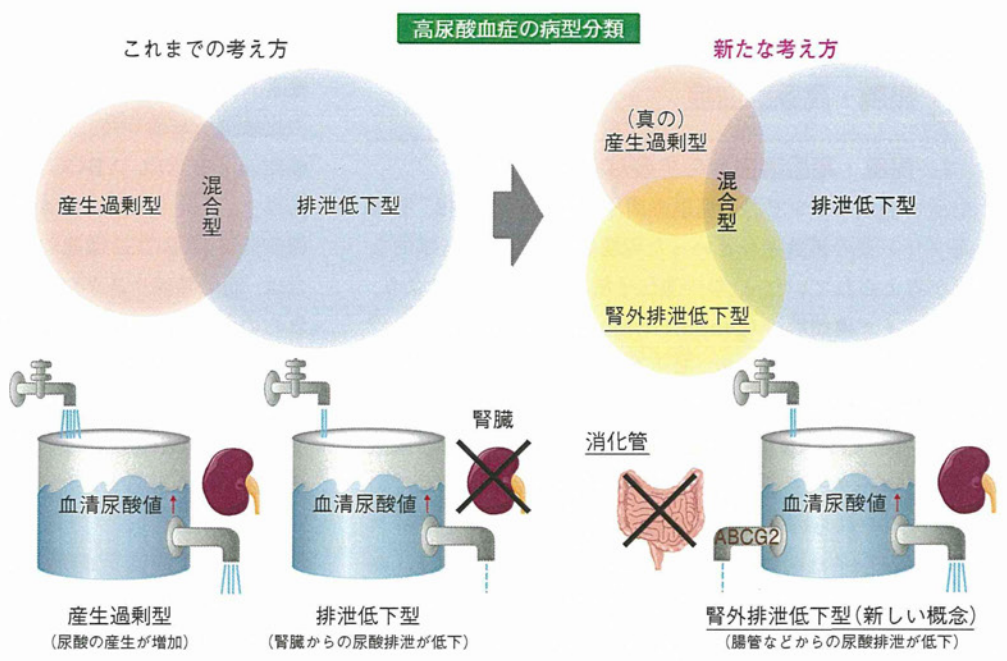
尿酸排泄トランスポーターであるABCG2の尿酸排泄機能の個人差および痛風発症の関係を示す。痛風患者の約8割でABCG2の機能異常が見られ、ABCG2遺伝子の変異が痛風発症のリスクを上げることから、ABCG2が痛風の主要病因遺伝子であることがわかる。Matsuo H, et al: Sci Transl Med (2009) 1: 5ra11より改変。

症例は、高尿酸血症患者全体の約8割(76%)に認められた。さらに、このようなABCG2の機能低下があると、従来の病型分類における“産生過剰型”高尿酸血症に最大で約2.3倍なりやすいこともわかった。次に、Abcg2ノックアウトマウス(尿酸排泄トランスポーターの機能を欠失させた遺伝子改変動物)を用いて尿酸排泄を見たところ、ABCG2の機能低下を伴うヒトの高尿酸血症例と同様、血清尿酸値は上昇し、腎臓からの尿酸排泄も増加した。一方、腸管から糞中への尿酸排泄は有意に減少していた。つまり、ABCG2/Abcg2遺伝子に異常が起こり尿酸排泄機能が低下すると、腸管から糞中への尿酸排泄量は減少し、血清尿酸値が上昇する。そのため腎臓には過剰な尿酸負荷がかかる。したがって、腎臓では尿細管における尿酸排泄トラン

スポーター(ABCG2/Abcg2)の機能が低下しているにもかかわらず、尿酸は糸球体を通して原尿中へオーバーフローを起こし、結果として尿中の尿酸排泄量が増加するという新たな発症メカニズムが明らかになった(図4)。

従来の高尿酸血症の病型分類は、尿中への尿酸排泄量および排泄率を基準としているため、尿中に尿酸が多く排泄されることは、体内で尿酸が多く作られる“産生過剰型”または産生過剰と排泄低下の混じった“混合型”を意味していた。しかし、筆者らの研究結果¹⁹⁾は、尿酸排泄トランスポーターの純粋な機能低下により腸管など腎臓以外からの尿酸排泄が低下しても、従来の概念では“産

生過剰型”または“混合型”に分類されてしまうことを示している。これは、今まで無視されがちであった腸管からの尿酸



■図4 高尿酸血症の新しい病型概念

ABCG2の変異による腸管からの尿酸排泄機能低下は血清尿酸値の上昇をもたらす、結果として腎臓からの尿酸排泄の増加につながる。この際、尿酸の産生過剰はない(腎外排泄低下型)。これは従来の病型の考え方では説明のできない現象である。ABCG2の尿酸排泄能に着目した筆者らの研究は、“(従来の)産生過剰型”を“腎負荷型”とし、“(真の)産生過剰型”と“腎外排泄低下型”を含むものとする新しい高尿酸血症の概念の提唱につながった。Ichida K, et al: Nat Commun (2012) 3: 764より改変。

排泄の重要性を示すものである。また、尿酸の産生過剰でない病態を“産生過剰型”と分類してしまうことにも問題がある。筆者らの調査では、多数の高尿酸血症例で腎外排泄低下のメカニズムが発症に関与しており、高尿酸血症の原因として新たに“腎外排泄低下型”という概念を筆者らは提唱した。また、“腎外排泄低下型”と“(真の)産生過剰型”を併せたもの(従来の分類における“産生過剰型”に相当)を“腎負荷型”と呼称することも提唱している¹⁹⁾(図4)。

おわりに

尿酸トランスポーターを介した生理学的な尿酸輸送機構の全容が明らかになりつつあり、その機能の破綻による疾患、すなわち腎性低尿酸血症や痛風・高尿酸血症の分子病態についても明らかになってきている。特に、*ABCG2*に関する詳細な解析の結果、高尿酸血症発症の新しいメカニズムが明らかにされた。このような解析は、新たな視点からの高尿酸血症の予防法や治療薬開発への道を開くものである。今後、*ABCG2*遺伝子解析による個人差に応じた医療が進展し、ゲノムテーラーメイド医療の先駆的なモデルとなることが大いに期待される。

PROFILE 松尾洋孝

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
- E-mail: hmatsu@ndmc.ac.jp
- 趣味: 研究, 食べ歩き, 旅行

1995年防衛医科大学校卒業。1997年防衛医科大学校病院研修医修了。1999年杏林大学医学部薬理学教室研究生。2002年防衛医科大学校生理学第一講座助手。2007年防衛医科大学校分子生体制御学講座助教。2010年防衛医科大学校分子生体制御学講座講師。現在に至る。

PROFILE 市田公美

- 東京薬科大学 病態生理学教室
- E-mail: ichida@toyaku.ac.jp
- 趣味: スキー

1982年東京慈恵会医科大学卒業。東京慈恵会医科大学附属病院研修医。1998年東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科講師。2007年東京薬科大学病態生理学教室教授。

PROFILE 高田龍平

- 東京大学医学部附属病院 薬剤部
- E-mail: tappei-ky@umin.ac.jp
- 趣味: 若い娘と遊ぶ(自分の娘)

1999年東京大学薬学部卒業。2004年東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了。同年より東京大学医学部附属病院薬剤部助手(2007年より助教)。

PROFILE 中山昌喜

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
- E-mail: aknak@ndmc.ac.jp
- 趣味: 読書, ゲーム

2006年防衛医科大学校卒業。2008年防衛医科大学校病院研修医修了。航空自衛隊基地勤務を経て、2010年より防衛医科大学校分子生体制御学講座専門研修医。

PROFILE 四ノ宮成祥

- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座
- E-mail: shinomi@ndmc.ac.jp
- 趣味: 釣り, 絵画鑑賞

1983年防衛医科大学校卒業。1991年防衛医科大学校医学研究科博士課程修了。1993年防衛医科大学校生物学講座助教。1997年防衛医科大学校微生物学講座助教。2000年英国リバプールLiverpool School of Tropical Medicine, Diploma Tropical Medicine & Hygiene Course修了。2002~2004年米国ミシガン州Van Andel Research Institute招聘研究員。2007年防衛医科大学校分子生体制御学講座教授。

文献

- 1) Wu XW, et al: Proc Natl Acad Sci USA (1989) 86: 9412-9416
- 2) Enomoto A, et al: Nature (2002) 417: 447-452
- 3) Matsuo H, et al: Am J Hum Genet (2008) 83: 744-751
- 4) Woodward OM, et al: Proc Natl Acad Sci USA (2009) 106: 10338-10342
- 5) Matsuo H, et al: Sci Transl Med (2009) 1: 5ra11
- 6) Kawamura Y, et al: Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids (2011) 30: 1105-1111
- 7) 松尾洋孝: 遺伝子医学MOOK (2010) 19: 116-125
- 8) 松尾洋孝: 痛風と核酸代謝 (2010) 34: 159-169
- 9) Li S, et al: PLoS Genet (2007) 3: e194
- 10) Döring A, et al: Nat Genet (2008) 40: 430-436
- 11) Vitart V, et al: Nat Genet (2008) 40: 437-442
- 12) McArdle PF, et al: Arthritis Rheum (2008) 58: 2874-2881
- 13) 松尾洋孝ら: Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌2012 (2012): 145-154
- 14) Cheng LS, et al: Am J Hum Genet (2004) 75: 498-503
- 15) Dehghan A, et al: Lancet (2008) 372: 1953-1961
- 16) Kolz M, et al: PLoS Genet (2009) 5: e1000504
- 17) Kamatani Y, et al: Nat Genet (2010) 42: 210-215
- 18) Yang Q, et al: Circ Cardiovasc Genet (2010) 3: 523-530
- 19) Ichida K, et al: Nat Commun (2012) 3: 764

ARTICLE

Received 2 Nov 2011 | Accepted 20 Feb 2012 | Published 3 Apr 2012

DOI: 10.1038/ncomms1756

Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia

Kimiyoshi Ichida^{1,2,*}, Hirotaka Matsuo^{3,*}, Tappei Takada^{4,*}, Akiyoshi Nakayama^{3,5}, Keizo Murakami⁴, Toru Shimizu⁶, Yoshihide Yamanashi⁴, Hiroshi Kasuga⁴, Hiroshi Nakashima⁷, Takahiro Nakamura^{8,9}, Yuzo Takada¹⁰, Yusuke Kawamura³, Hiroki Inoue³, Chisa Okada³, Yoshitaka Utsumi³, Yuki Ikebuchi⁴, Kousei Ito⁴, Makiko Nakamura¹, Yoshihiko Shinohara¹, Makoto Hosoyamada¹¹, Yutaka Sakurai⁷, Nariyoshi Shinomiya³, Tatsuo Hosoya² & Hiroshi Suzuki⁴

ABCG2, also known as BCRP, is a high-capacity urate exporter, the dysfunction of which raises gout/hyperuricemia risk. Generally, hyperuricemia has been classified into urate 'overproduction type' and/or 'underexcretion type' based solely on renal urate excretion, without considering an extra-renal pathway. Here we show that decreased extra-renal urate excretion caused by ABCG2 dysfunction is a common mechanism of hyperuricemia. Clinical parameters, including urinary urate excretion, are examined in 644 male outpatients with hyperuricemia. Paradoxically, ABCG2 export dysfunction significantly increases urinary urate excretion and risk ratio of urate overproduction. *Abcg2*-knockout mice show increased serum uric acid levels and renal urate excretion, and decreased intestinal urate excretion. Together with high ABCG2 expression in extra-renal tissues, our data suggest that the 'overproduction type' in the current concept of hyperuricemia be renamed 'renal overload type', which consists of two subtypes—'extra-renal urate underexcretion' and genuine 'urate overproduction'—providing a new concept valuable for the treatment of hyperuricemia and gout.

¹ Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan. ² Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, 3-19-18 Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8471, Japan. ³ Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. ⁴ Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. ⁵ Third Division, Aeromedical Laboratory, Japan Air Self-Defense Force, 2-3 Inariyama, Sayama, Saitama 350-1324, Japan. ⁶ Midorigaoka Hospital, 3-13-1 Makami-cho, Takatsuki, Osaka 569-1121, Japan. ⁷ Department of Preventive Medicine and Public Health, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. ⁸ Laboratory for Mathematics, Premedical Course, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. ⁹ Laboratory for Statistical Analysis, Center for Genomic Medicine, Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan. ¹⁰ Laboratory for Biofunctions, The Central Research Institute, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan. ¹¹ Department of Human Physiology and Pathology, Teikyo University School of Pharmaceutical Sciences, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan. *These authors contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to K. Ichida (ichida@toyaku.ac.jp).

Hyperuricemia induces gout and kidney stones and accelerates the progression of renal and cardiovascular diseases^{1,2}. Unlike other mammals, hominoids, including humans, show high serum uric acid levels (SUAs), because uric acid (urate) is the end product in the purine metabolism owing to the lack of the urate-degrading enzyme uricase³. It is commonly accepted that two-thirds of the urate is excreted from the kidney into urine via the 'renal excretion' pathway, and the remaining third via the 'extra-renal excretion' pathway, such as gut excretion^{4,5}. Hyperuricemia has been clinically classified into the urate 'overproduction' type, the 'underexcretion' type, and the 'combined' type. This classification is, however, based solely on the amount of renal urate excretion and urate clearance^{6–9}, and extra-renal excretion, for example, via the gut excretion pathway, is not considered.

The kidney has been recognized as a main regulator of SUA and renal urate excretion is determined by the balance of the reabsorption and secretion of urate. Renal urate reabsorption is mainly mediated by two urate transporters; urate transporter 1 (URAT1, also known as SLC22A12)¹⁰ and glucose transporter 9 (GLUT9, also known as SLC2A9 (refs 11–15)). Recent genome-wide association studies of SUA identified the involvement of several transporter genes including ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (*ABCG2*, also known as *BCRP*^{16–18}). The *ABCG2* gene locates in a gout-susceptibility locus on chromosome 4q, which was previously demonstrated by a genome-wide linkage study of gout¹⁹. Woodward *et al.* and our group independently found that *ABCG2* transports urate and shows the reduced urate transport by a half-functional variant, Q141K (rs2231142)^{20,21}. In addition, *ABCG2* has been identified as a high-capacity urate exporter that would mediate renal and/or extra-renal urate excretion²¹. We also showed that common dysfunctional genotype combinations of *ABCG2* gene (Q126X (rs72552713) and Q141K) are a major cause of gout²¹.

In this study, we investigated the relationship between *ABCG2* dysfunction and urate excretion in hyperuricemia patients and mouse model. We found that decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia, which has not been considered in the current pathophysiological concept of hyperuricemia.

Results

Renal urate excretion in hyperuricemia patients. We investigated the relationship between *ABCG2* dysfunction and renal urate excretion in hyperuricemia patients in this study. The characteristics and genotypes of the participants are summarized in Supplementary Tables S1 and S2, respectively. The patients' types of hyperuricemia were determined according to the classification of hyperuricemia (Fig. 1), which is based on the patient's urinary urate excretion (UUE) and fractional excretion of urate clearance (urate clearance/creatinine clearance ratio, FE_{UA}). The risk allele frequency of Q126X (risk allele, X) and Q141K (risk allele, K), among 644 male outpatients with hyperuricemia including 575 gout cases, was 4.1 and 45.9%, respectively. Those who had Q126X and Q141K variants were 8.1 and 71.9%, respectively, of all patients (Supplementary Table S2). Subsequent haplotype frequency analysis revealed that the minor alleles of Q126X and Q141K were in different haplotypes (Supplementary Table S3), which indicated that these variants were independent risks, as reported previously²¹. Therefore, we could estimate urate export function of *ABCG2* by the combination of two common variants, non-functional Q126X and half-functional Q141K (Supplementary Fig. S1). Patients were then divided into four groups by genetically estimated *ABCG2* function²¹; that is, full function, 3/4 function (mild dysfunction), 1/2 function (moderate dysfunction) and $\leq 1/4$ function (severe dysfunction) (Supplementary Table S4). Altogether, 75.6% of all patients had *ABCG2* dysfunction.

Figure 2a shows the association between *ABCG2* function and UUE. Contrary to the general understanding that *ABCG2*

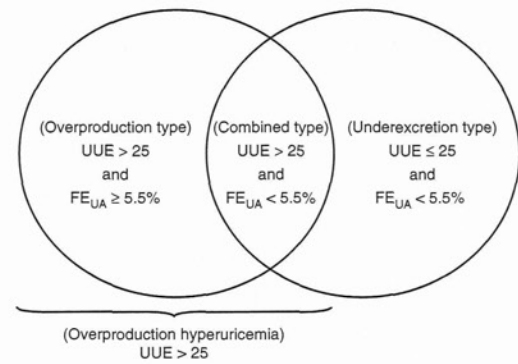


Figure 1 | Current classification of hyperuricemia. Classification of hyperuricemia is based on UUE and fractional excretion of urate (FE_{UA}). In this study, patients were classified as overproduction hyperuricemia, when their UUE was over $25.0 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$ ($600 \text{ mg per day}/1.73 \text{ m}^2$). Those who had FE_{UA} under 5.5% were classified as underexcretion hyperuricemia. Combined type was classified when their UUE and FE_{UA} met the criteria of both overproduction and underexcretion hyperuricemia. Patients who met the single criterion of overproduction hyperuricemia, excluding combined type, were defined as overproduction type. In addition to the types shown in this figure, there is a 'normal type' whose UUE is $\leq 25 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$ and FE_{UA} is $\geq 5.5\%$. UUE unit, $\text{mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$.

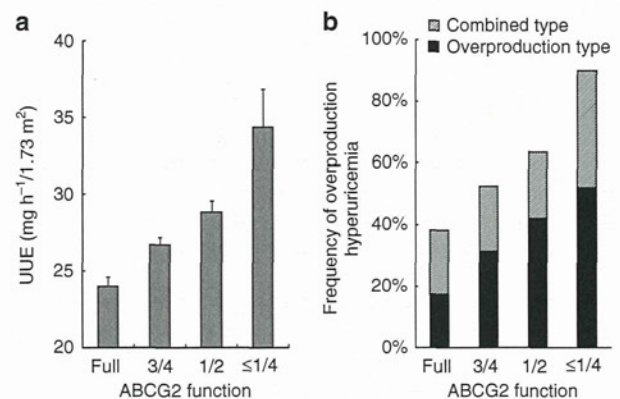


Figure 2 | Increase of UUE and the frequency of overproduction hyperuricemia by *ABCG2* dysfunction. (a) UUE according to each *ABCG2* function ($n = 644$). Patients with hyperuricemia were divided into four groups by their estimated *ABCG2* functions, that is, full function, 3/4 function, 1/2 function and $\leq 1/4$ function. UUE showed an inverse association with *ABCG2* functions ($P = 3.60 \times 10^{-10}$) by simple linear regression analysis). All bars show mean \pm s.e.m. (b) Frequency of 'overproduction' hyperuricemia according to each *ABCG2* function. 'Overproduction' hyperuricemia consists of overproduction type and combined type.

dysfunction leads to decreased renal urate excretion, UUE is significantly increased by *ABCG2* dysfunction ($P = 3.60 \times 10^{-10}$). Whereas the mean UUE level of patients with full *ABCG2* function was $24.0 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$, that of patients with severe dysfunction ($\leq 1/4$ function) was $34.3 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$, showing an increase of 42.9%. The frequency of 'overproduction' hyperuricemia ($UUE > 25 \text{ mg h}^{-1}/1.73 \text{ m}^2$), which consists of overproduction type and combined type (Fig. 1), is also increased by *ABCG2* dysfunction; the ratio of 'overproduction' hyperuricemia was 38.2% in patients with full function, and reached 89.7% in those with severe dysfunction (Fig. 2b). Severe *ABCG2* dysfunction especially raised