

これは1993年にヒトXORのcDNAを単離した<sup>17)18)</sup>。このcDNAは1,333アミノ酸よりなり、染色体2p23領域に存在していた<sup>18)19)</sup>。さらに、1997年にわれわれは、このXOR遺伝子変異によりキサンチン尿症タイプIが発症することを明らかにした<sup>20)</sup>。

## 2. キサンチン尿症タイプII

モリブデン補酵素を補酵素として必要とする酵素には、XOR、AO、亜硫酸酸化酵素(sulfite oxidase)と最近同定されたmitochondrial amidoxime reducing component(mARC)がある<sup>21)</sup>。タイプIIはXORとAOの両酵素が欠損し、モリブデン補酵素を必要とする他の酵素には活性低下を認めないことから、モリブドプテリンにモリブデン原子が配位したモリブデン補酵素の合成後の修飾に関与する遺伝子の異常がタイプIIの原因として予想された<sup>22)</sup>。他の生物種において、タイプIIと同様の病態を示すものとして、*Aspergillus*の *hypoxanthine non-utilizers, gene B(hxB gene)* や *Drosophila*の *maroon-like gene(ma-l gene)* の欠損が知ら

れていた<sup>23)24)</sup>。2000年に、Watanabeらが、これらの相合体であるモリブデン補酵素硫化酵素 *MoCo sulfuryase (MOCOS)* がウシのキサンチン尿症タイプIIの原因遺伝子であることを示した<sup>25)</sup>。続いてわれわれが、ヒトの *MOCOS* を *ma-l gene* や *hxB gene* の遺伝子配列をもとに同定し、タイプIIの原因遺伝子であることを示した<sup>26)</sup>。現在では、モリブドプテリン合成系およびその後の修飾過程に関して、多くの知見が集積された。つまり、XORとAOで要求されるモリブデン補酵素は、亜硫酸酸化酵素やmARCで要求されるものとは一部が異なり、モリブデン補酵素合成後にMOCOSにより硫黄が付加されることにより、XORとAOの活性は発現する(図3)。このMOCOSの欠損によりXORとAOの機能が失われ、タイプIIは発症する<sup>26)</sup>。

## 5 キサンチン尿症タイプIの遺伝子変異

XORの立体構造や反応機構が詳細にわかってきたため、キサンチン尿症タイプIの遺伝子変異における

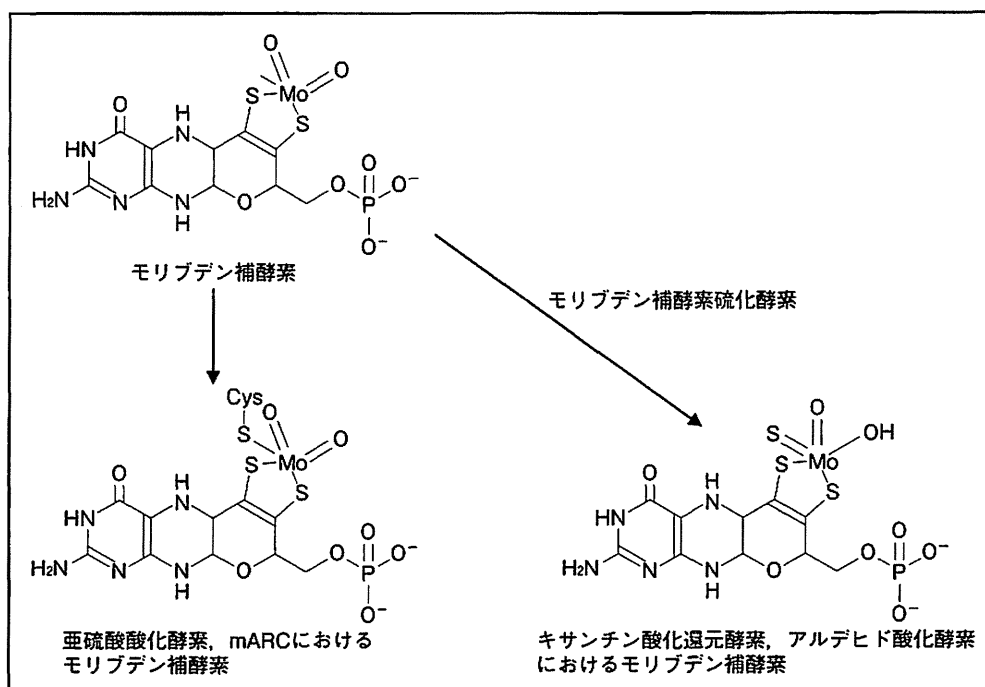


図3. モリブデン補酵素の構造およびモリブデン補酵素硫化酵素による反応

活性喪失の機序についても多くのことが判明してきた<sup>27)</sup>。現在までに報告されているキサンチン尿症タイプIの遺伝子変異を表1に示す<sup>28)-35)</sup>。キサンチン尿症は常染色体劣性遺伝性疾患であり、ほぼ完全に活性を失うような、活性発現に重要な部分の変異により発症する。モリブデン補酵素ドメインは最も大きなドメインであると同時に、このドメインにおいて、XORの基質であるヒポキサンチン、キサンチンの水酸化は行われる。したがって、モリブデン補酵素ドメインは、機能低下や喪失をきたすミスセンス変異が他のドメインよりも多い(表1)。また、モリブデン補酵素ドメインのナンセンス変異およびフレームシフト変異は、他のドメインまたはドメイン間リンカー上ではそれぞれ1つなのに対し、4つと最も多い。

p.Arg149Cysは、2つの2Fe/Sタイプの鉄硫黄中心

のうち、酸化還元電位の低いほうのFe/S I クラスターと結合するモチーフに存在する。そのため、酵素蛋白が合成され、フォールディングが行われたとしてもFe/S I クラスター形成に影響を与え、Mo→Fe/S I →Fe/S II →FADへの電子伝達に障害を及ぼす可能性がある。Thr910は、モリブドプテリンのMo=Sから7.3 Åの位置にある。このスレオニンから、分子量の比較的大きいメチオニンやリジンへの置換は、活性発現に必須であるモリブドプテリンまたは硫黄原子の喪失を引き起こすのかもしれない。またリジンに関しては、活性中心における静電的環境を変化させているのかもしれない。

Kudoらは、XORのアミノ酸を変化させる非同義置換SNPの21個の変異体を作成し、酵素活性を測定している<sup>5)</sup>。活性を失うものが1つ、活性低下をきたすも

表1. キサンチン尿症タイプIの遺伝子変異とXOR一次構造の関係

ドメイン	塩基変異	アミノ酸変異	コドン番号	表現型	文献
Fe/Sドメイン	c.140_141insG (c.140dupG)	p.Cys48LeufsX12	47	キサンチン尿症タイプI	28)
	c.445C>T	p.Arg149Cys	149	キサンチン尿症タイプI	29)
ドメイン間リンカー	c.641delC	p.Pro214GlnfsX4	214	キサンチン尿症タイプI	30)31)
FADドメイン	c.682C>T	p.Arg228X	228	キサンチン尿症タイプI	20)
ドメイン間リンカー	c.1664_1665insC (c.1664dupC)	p.Ala556SerfsX15	555	キサンチン尿症タイプI	32)*
	c.1663C>T	p.Pro555Ser	555	XOR活性低下	5)
モリブデン補酵素ドメイン	c.1820G>A	p.Arg607Gln	607	XOR活性低下	5)
	c.1868C>T	p.Thr623Ile	623	XOR活性低下	5)
	c.2107A>G	p.Ile703Val	703	XOR活性上昇	5)
	c.2164A>T	p.Lys722X	722	キサンチン尿症タイプI	33)
	c.2473C>T	p.Arg825X	825	キサンチン尿症タイプI	31)
	c.2567delC	p.Thr856LysfsX73	856	キサンチン尿症タイプI	20)34)
	c.2641C>T	p.Arg881X	881	キサンチン尿症タイプI	31)
	c.2727C>A	p.Asn909Lys	909	XOR活性低下	5)
	c.2729C>A	p.Thr910Lys	910	XOR活性喪失	5)
	c.2729C>T	p.Thr910Met	910	キサンチン尿症タイプI	35)28)
	c.3449C>G	p.Pro1150Arg	1150	XOR活性低下	5)
	c.3662A>G	p.His1221Arg	1221	XOR活性上昇	5)
c.3953G>A	p.Cys1318Tyr	1318	XOR活性低下	5)	

この表には、XOR遺伝子のSNPの活性への影響の検討結果も含まれている(文献5)。

\*: 論文では、c.1658insCと記載されている。

のが6つ、そして上昇をきたすものが2つであった。1つはFADドメインとモリブデン補酵素ドメインの間のリンカー上であるが、残りはすべてモリブデン補酵素ドメインに位置している。たとえば、リンカー上にあるp.Pro555Serは、近傍にArg335, Trp336, Arg427とPhe550がクラスターを形成しており、これらの側鎖間でカチオン- $\pi$ 相互作用を示し、高次構造の維持などに関連していると考えられている<sup>36)</sup>。またLys552は、ラットにおいてプロテアーゼによる部分分解により、FADドメインとモリブデン補酵素ドメインの間のリンカーの可動性を上げることが示されている<sup>17)</sup>。このクラスター形成の阻害やLys552の部分分解が、高次構造の変化を通して、キサンチン脱水素酵素からキサンチン酸化酵素への変換(D/O変換)を引き起こすことが知られている。p.Pro555Serにおいても、高次構造を変化させ、活性低下を引き起こしているのかもしれない。残りのSNPに関しても、前述のようにモリブデン補酵素ドメインに位置しており、立体構造の変化が反応機構に影響を与えている可能性が高い。

## 6 キサンチン尿症タイプIIの遺伝子変異

われわれが2001年にキサンチン尿症タイプIIの原因遺伝子として、MOCOSを同定して以来、5家系(8人)のみがキサンチン尿症タイプIIとして報告されている<sup>26)37)38)</sup>。ナンセンス変異c.1255C>T(p.Arg419X)およびフレームシフト変異c.1034insA(p.Gln347fsStop379)が1つずつで、ミスセンス変異がc.169G>C(p.Ala57Pro) [論文ではc.466G>C(p.Ala156Pro)と記載]とc.2326C>T(p.Arg776Cys)の2つが報告されている。MOCOSは、アミノ酸配列から3つのドメインで構成されていることが推定されており、ミスセンス変異のp.Ala57ProはN末端側のドメインに位置し、p.Arg776CysはC末端側のドメインに位置する。しかし、まだMOCOSの反応機構や構造に関する知見が乏しいため、機能喪失の機序は不明である。

## おわりに

XORは、種々の病態においてキサンチン脱水素酵素からキサンチン酸化酵素に変換され、反応過程で活性酵素種を産生し、多くの疾患の発症や増悪に関与する。キサンチン尿症は、このXORが欠損している点で興味深く、今後の臨床データの集積が期待される。

## 文献

- 1) Dent CE, Philpot GR : Xanthinuria, an inborn error (or deviation) of metabolism. *Lancet* **266** : 182-185, 1954
- 2) Harkness RA, McCreanor GM, Simpson D, et al : Pregnancy in and incidence of xanthine oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis* **9** : 407-408, 1986
- 3) Guercioli R, Szumlanski C, Weinshilboum RM : Human liver xanthine oxidase : Nature and extent of individual variation. *Clin Pharmacol Ther* **50** : 663-672, 1991
- 4) Saruwatari J, Nakagawa K, Shindo J, et al : A population phenotyping study of three drug-metabolizing enzymes in Kyushu, Japan, with use of the caffeine test. *Clin Pharmacol Ther* **72** : 200-208, 2002
- 5) Kudo M, Moteki T, Sasaki T, et al : Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants. *Pharmacogenet Genomics* **18** : 243-251, 2008
- 6) Watts RW, Engelman K, Klinenberg JR, et al : Enzyme defect in a case of xanthinuria. *Nature* **201** : 395-396, 1964
- 7) Simmonds HA : Urinary excretion of purines, pyrimidines and pyrazolopyrimidines in patients treated with allopurinol or oxipurinol. *Clin Chim Acta* **23** : 353-364, 1969
- 8) Holmes EW Jr, Mason DH Jr, Goldstein LI, et al : Xanthine oxidase deficiency : Studies of a previously unreported case. *Clin Chem* **20** : 1076-1079, 1974
- 9) Elion GB : Enzymatic and metabolic studies with allopurinol. *Ann Rheum Dis* **25** : 608-614, 1966
- 10) Yamamoto T, Higashino K, Kono N, et al : Metabolism of pyrazinamide and allopurinol in hereditary xanthine oxidase deficiency. *Clin Chim Acta* **180** : 169-175, 1989
- 11) Reiter S, Simmonds HA, Zöllner N, et al :

- Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* **187** : 221-234, 1990
- 12) Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, et al : Two siblings with classical xanthinuria type I : Significance of allopurinol loading test. *Intern Med* **37** : 77-82, 1998
  - 13) Linton A, Kang P, Ornelas M, et al : Systematic structure modifications of imidazo[1,2-a]pyrimidine to reduce metabolism mediated by aldehyde oxidase (AO). *J Med Chem* **54** : 7705-7712, 2011
  - 14) Garattini E, Terao M : Increasing recognition of the importance of aldehyde oxidase in drug development and discovery. *Drug Metab Rev* **43** : 374-386, 2011
  - 15) Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, et al : Aldehyde oxidase I is highly abundant in hepatic steatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* **350** : 731-735, 2006
  - 16) Weigert J, Neumeier M, Bauer S, et al : Small-interference RNA-mediated knock-down of aldehyde oxidase I in 3T3-L1 cells impairs adipogenesis and adiponectin release. *FEBS Lett* **582** : 2965-2972, 2008
  - 17) Amaya Y, Yamazaki K, Sato M, et al : Proteolytic conversion of xanthine dehydrogenase from the NAD-dependent type to the O<sub>2</sub>-dependent type. Amino acid sequence of rat liver xanthine dehydrogenase and identification of the cleavage sites of the enzyme protein during irreversible conversion by trypsin. *J Biol Chem* **265** : 14170-14175, 1990
  - 18) Ichida K, Amaya Y, Noda K, et al : Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase (oxidase) : Structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene* **133** : 279-284, 1993
  - 19) Minoshima S, Wang Y, Ichida K, et al : Mapping of the gene for human xanthine dehydrogenase (oxidase) (XDH) to band p23 of chromosome 2. *Cytogenet Cell Genet* **68** : 52-53, 1995
  - 20) Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, et al : Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* **99** : 2391-2397, 1997
  - 21) Havemeyer A, Bittner F, Wollers S, et al : Identification of the missing component in the mitochondrial benzamidoxime prodrug-converting system as a novel molybdenum enzyme. *J Biol Chem* **281** : 34796-34802, 2006
  - 22) Simmonds H, Reiter S, Nishino T : Hereditary xanthinuria, *in* The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed.), ed by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. New York, McGraw-Hill, 1781-1797, 1995
  - 23) Sealy-Lewis HM, Scazzocchio C, Lee S : A mutation defective in the xanthine alternative pathway of *Aspergillus nidulans* : Its use to investigate the specificity of uaY mediated induction. *Mol Gen Genet* **164** : 303-308, 1978
  - 24) Wahl RC, Warner CK, Finnerty V, et al : *Drosophila melanogaster* ma-1 mutants are defective in the sulfuration of desulfo Mo hydroxylases. *J Biol Chem* **257** : 3958-3962, 1982
  - 25) Watanabe T, Ihara N, Itoh T, et al : Deletion mutation in *Drosophila* ma-1 homologous, putative molybdopterin cofactor sulfurase gene is associated with bovine xanthinuria type II. *J Biol Chem* **275** : 21789-21792, 2000
  - 26) Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, et al : Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* **282** : 1194-1200, 2001
  - 27) Ichida K, Amaya Y, Okamoto K, et al : Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans. *Int J Mol Sci* **13** : 15475-15495, 2012
  - 28) Nakamura M, Yuichiro Y, Sass JO, et al : Identification of a xanthinuria type I case with mutations of xanthine dehydrogenase in an Afghan child. *Clin Chim Acta* **414** : 158-160, 2012
  - 29) Sakamoto N, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al : Identification of a new point mutation in the human xanthine dehydrogenase gene responsible for a case of classical type I xanthinuria. *Hum Genet* **108** : 279-283, 2001
  - 30) Jurecka A, Stiburkova B, Krijt J, et al : Xanthine dehydrogenase deficiency with novel sequence variations presenting as rheumatoid arthritis in a 78-year-old patient. *J Inher Metab Dis*, 2010 (Epub ahead of print)
  - 31) Stiburkova B, Krijt J, Vyletal P, et al : Novel mutations in xanthine dehydrogenase/oxidase cause

- severe hypouricemia : Biochemical and molecular genetic analysis in two Czech families with xanthinuria type I. *Clin Chim Acta* **413** : 93-99, 2012
- 32) Levartovsky D, Lagziel A, Sperling O, et al : XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria : A second report. *Kidney Int* **57** : 2215-2220, 2000
- 33) Gok F, Ichida K, Topaloglu R : Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria. *Nephrol Dial Transplant* **18** : 2278-2283, 2003
- 34) Fujiwara Y, Kawakami Y, Shinohara Y, et al : A case of hereditary xanthinuria type I accompanied by bilateral renal calculi. *Intern Med* **51** : 1879-1884, 2012
- 35) Arikoyants N, Sarkissian A, Hesse A, et al : Xanthinuria type I : A rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* **22** : 310-314, 2007
- 36) Kuwabara Y, Nishino T, Okamoto K, et al : Unique amino acids cluster for switching from the dehydrogenase to oxidase form of xanthine oxidoreductase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 8170-8175, 2003
- 37) Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al : Identification of a new point mutation in the human molybdenum cofactor sulferase gene that is responsible for xanthinuria type II. *Metabolism* **52** : 1501-1504, 2003
- 38) Peretz H, Naamati MS, Levartovsky D, et al : Identification and characterization of the first mutation (Arg776Cys) in the C-terminal domain of the Human Molybdenum Cofactor Sulfurase (HMCS) associated with type II classical xanthinuria. *Mol Genet Metab* **91** : 23-29, 2007

## その他

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

東京薬科大学病態生理学教室 教授

Kimiyoshi Ichida 市田 公美

### はじめに

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

### 1 腎性低尿酸血症の病態と合併症

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

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

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

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

表1. 低尿酸血症の成因

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

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

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

## 2 キサンチン尿症の病態と合併症

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

## おわりに

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

## 文献

- 1) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417** : 447-452, 2002
- 2) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al : Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* **83** : 744-751, 2008
- 3) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al : Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* **15** : 164-173, 2004
- 4) Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al : Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1(SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* **283** : 26834-26838, 2008
- 5) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
- 6) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
- 7) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al : Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics* **127** : e1621-1625, 2011
- 8) Ishikawa I : Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* **91** : 559-570, 2002
- 9) 石川 勲 : 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢, 金沢医科大学出版局, 2006
- 10) Ohta T, Sakano T, Igarashi T, et al : Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia ; Results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* **19** : 1447-1453, 2004
- 11) Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, et al : Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* **99** : 2391-2397, 1997
- 12) Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, et al : Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* **282** : 1194-1200, 2001
- 13) Yamamoto T, Kario K, Suda M, et al : A case of xanthinuria : A study on the metabolism of pyrazinamide and allopurinol. *Jpn J Med* **30** : 430-434, 1991
- 14) Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, et al : Two siblings with classical xanthinuria type 1 : Significance of allopurinol loading test. *Intern Med* **37** : 77-82, 1998



## 尿酸トランスポーター異常症 (GLUT9)

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、血清尿酸値は尿酸への代謝量（産生量）および腎臓と腸管からの排泄能のバランスにより規定されている。なかでも、尿酸排泄能が血清尿酸値に大きく影響を与えることがわかってきた。その尿酸排泄能の本態である尿酸を輸送する尿酸トランスポーターは、URAT1 や OAT1 などの有機酸のトランスポーターファミリーを中心に同定されてきた。最近、新たな手法として、全ゲノム関連解析 (GWAS) により、血清尿酸値に影響を及ぼす遺伝子の検討がなされ、さらにいくつかの尿酸トランスポーターが同定された。そのなかで、当初グルコースのトランスポーターのファミリーとして同定された GLUT9（後に URATv1 との呼称が提唱されたため、本稿では GLUT9/URATv1 とする）が、尿酸トランスポーターであることが明らかになっている。このように尿酸トランスポーターが明らかになってきたことにより、高尿酸血症や低尿酸血症を尿酸トランスポーター異常症として捉えることができるようになった。本稿では、尿酸トランスポーター GLUT9/URATv1 による異常症として、腎性低尿酸血症を中心に概説する。

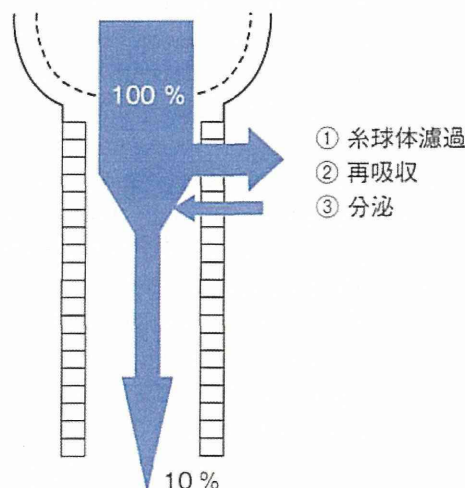


図 1 腎臓における尿酸の動態

## I. 腎臓における尿酸動態

体外に排泄される尿酸の約 2/3 は腎臓から排泄され、残りのほとんどは消化管から排泄される。腎臓において、蛋白と結合していない血漿中の尿酸は、糸球体濾過膜を通過した後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われる。この腎臓における尿酸の分泌量は、糸球体濾過膜を通過した尿酸量の 40~50% であると動物実験などから推定されており、最終的には糸球体を通過した尿酸の 6~10% が尿中に排泄される (図 1)。すなわち、尿酸排泄能の指標である FEUA (尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス: CUA/Ccr) は 0.08 前後になる。尿酸トランスポーターは、有機酸トランスポーターである OAT4 の相同体の検索から、2002 年に URAT1 が同定された<sup>1)</sup>。これを契機に、多くの尿酸トランスポーターが同定された (図 2)。これら尿酸ト

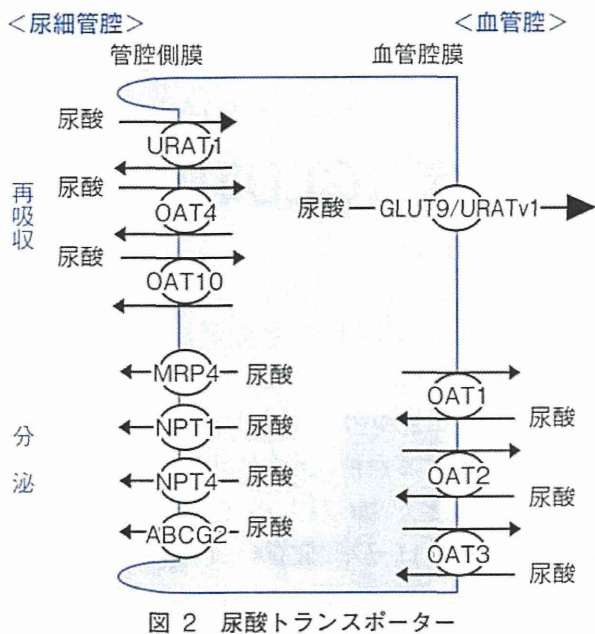
Ichida Kimiyoshi

\* 東京薬科大学病態生理学教室

〔〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1〕

TEL 042-676-5680 FAX 042-676-5680

E-mail: ichida@toyaku.ac.jp



ランスポーターのなかで、尿酸再吸収の中心となるのが近位尿細管の管腔側膜に発現している URAT1 と血管側膜に発現している GLUT9/URATv1 であり、分泌の中心となるのが血管側膜に発現している ABCG2 である。なお、ABCG2 は腎臓だけでなく腸管などにも発現しており、腸管からの尿酸排泄を担う重要なトランスポーターである。

## II. 腎性低尿酸血症

腎性低尿酸血症は、ほかの原因による尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸排泄が亢進することにより低尿酸血症を示す疾患である。腎性低尿酸血症は、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し、常染色体劣性遺伝形式をとる。低尿酸血症自体による臨床症状はとくに認めないが、合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全が多い。この疾患は、血清尿酸値に影響を及ぼすような、尿酸の再吸収に働く主要なトランスポーターが欠損した場合に発症する。この腎性低尿酸血症の原因となるトランスポーターとして、URAT1 と GLUT9/URATv1 が同定されている<sup>1-3)</sup>。日本人は、創始者効果により URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* の SNP, rs121907892 (Trp258X) のア

レル頻度が高率であり、この変異により機能を失うため腎性低尿酸血症の頻度が高い<sup>4,5)</sup>。また、腎性低尿酸血症のなかでは、*SLC22A12* の変異によるものが多い。

GLUT9/URATv1 をコードしている遺伝子 *SLC2A9* は、GWAS により血清尿酸値と関連がある遺伝子として、2007 年後半から 2008 年にかけて、いくつかの論文で報告され、その後このトランスポーター GLUT9/URATv1 が尿酸輸送能をもつことが示された<sup>6-9)</sup>。

この GLUT9/URATv1 の欠損による腎性低尿酸血症症例の報告は、まだ少数であるため、URAT1 欠損による腎性低尿酸血症との臨床上の正確な比較は難しい。しかし、その少数例を集計すると、GLUT9/URATv1 の完全欠損による腎性低尿酸血症の FEUA が 1.9 程度と、URAT1 完全欠損による腎性低尿酸血症よりも、FEUA が明らかに高値である<sup>3,10)</sup>。このことは、管腔側膜には URAT1 以外の尿酸再吸収に働くトランスポーターが存在するのに対し、血管側膜では GLUT9/URATv1 以外のトランスポーターは想定されていないことにより説明可能である(図 2)。すなわち、URAT1 欠損の場合には管腔側膜における尿酸再吸収はほかのトランスポーターを介してある程度行われるが、GLUT9/URATv1 欠損の場合には血管側膜における尿酸再吸収が途絶し、尿細管における尿酸再吸収がほとんど行われなくなる。このため、GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症のほうが、FEUA が高値になると推定される。また、GLUT9/URATv1 欠損においては、結果的に尿細管における尿酸分泌を観察していることになると考えられる。これは非生理的な状態であるため、通常の生体内でも同様なことが起きているとはいえないが、GLUT9/URATv1 の完全欠損症例が著しい高値を示すことは、糸球体で濾過された尿酸の 40~50%程度が分泌されるとの今までの想定以上に尿酸分泌が行われている可能性を示している。

なお、GLUT9/URATv1 にはアイソフォーム (GLUT9ΔN) があり、管腔側膜に発現しているが、生体における役割は明らかになっていない。

### Ⅲ. 運動後急性腎不全

運動後に発症する急性腎不全のほとんどは、横紋筋融解症によるものである。運動後急性腎不全は、まれに血清尿酸値に異常を認めない健常者にも発症することがあるが、腎性低尿酸血症に合併して発症することがほとんどである。URAT1 欠損による運動後急性腎不全は多数例報告され、運動後急性腎不全は、運動の数時間後から出現する腰背部痛を主徴とし、腎機能は1週間から1か月程度で回復することが多い、比較的予後の良い疾患である。発症機序としては、腎臓の血管攣縮による虚血再還流障害、または尿酸析出による閉塞性尿細管障害と推定されてきたが、URAT1 欠損による輸送基質の増減が原因である可能性も否定できていなかった。GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症が明らかになり、続いてこの欠損による腎性低尿酸血症にも運動後急性腎不全が合併することが報告された。このことにより、トランスポーターの種類にかかわらず、尿細管に多量の尿酸が流れ、血清尿酸値が低下することにより運動後急性腎不全が発症することが明らかになった。発症機序として、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再還流時に活性酸素による虚血再還流障害をきたすためであるとの説が、現時点では有力と考えられている。また、腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスキャベンジャーである尿酸が少ないためであると推定されている。

運動後急性腎不全の症状は、強い腰背部痛、嘔気・嘔吐や乏尿であり、運動の数時間後に現れることが多く、横紋筋融解症にみられるような筋肉痛や筋脱力が主症状となることは少ない。臨床検査においては、運動後急性腎不全では血清 CK や血清ミオグロビンの上昇を認めないか、認めたとしても軽度である。急性腎不全に伴い血清尿酸値は正常になり、低尿酸血症を確認することは通常できない。画像検査の特徴は、造影剤を使用した場合、翌日の再検査 (delayed CT, MRI や超音波) により造影剤の残存が認められ、信号強度や

エコー強度がまだらな楔形になることである<sup>11)</sup>。運動後急性腎不全は、運動により必ず起こるわけではなく、短時間であっても激しい運動が運動後急性腎不全を誘発しやすい。また、脱水や NSAID 内服などの何らかの促進因子が加わったときに発症すると考えられている<sup>11)</sup>。

### Ⅳ. GLUT9/URATv1 と血清尿酸値

イタリアの2つのコホート調査の集団を用いた GWAS による血清尿酸値に関連する遺伝子の検討によると、*SLC2A9* のイントロンにある SNP, rs6855911 が、少ないほうの対立遺伝子 (アレル) であるマイナーアレル G が増えるごとに、血清尿酸値がそれぞれの集団で男性では 0.289 mg/dL と 0.311 mg/dL ずつ低下し、女性では 0.359 mg/dL と 0.490 mg/dL ずつ低下していた<sup>6)</sup>。同様な報告のなかの多くの SNP は、イントロン内にあり、GLUT9/URATv1 の機能を直接は変化させない可能性が高い。しかし、これらの SNPs により血清尿酸値に差が認められるのは、機能に影響を与える非同義置換などを起こす SNP と連鎖している可能性が考えられている。また、イントロン内でも機能に影響を与える SNP があることが報告されており、そのような SNP である可能性も考えられる。McArdle らはアーミッシュを対象とした GWAS において、非同義置換をひき起こす SNP, rs16890979 (Val 253Ile) のマイナーアレルが増えるごとに血清尿酸値が 0.47 mg/dL 低下したと報告し、この rs16890979 が血清尿酸値に直接影響を及ぼしている SNP であると結論づけている<sup>8)</sup>。この rs16890979 のマイナーアレル頻度は、日本人では 0.006 と著しく低いため、日本人の血清尿酸値へ、この SNP が影響を及ぼしているとは考えにくい。しかし、他の民族と同様に日本人においても、*SLC2A9* の SNPs は血清尿酸値と関連性を認めている<sup>12)</sup>。Kamatani らは日本人を対象として GWAS を行い、*SLC2A9* のイントロン内の SNP, rs11722228 が血清尿酸値と関連性を示したことを報告している<sup>12)</sup>。

## おわりに

日本人を含む多くの民族において、*SLC2A9* の SNPs により、明らかに血清尿酸値は影響を受けている。このように、SNPs などによる GLUT9/URATv1 の軽度の機能低下であれば、血清尿酸値の低下もわずかであるが、欠損をきたすと尿酸トランスポーター異常症として、腎性低尿酸血症を発症する。

### Key Points

- ① 近位尿細管で尿酸の再吸収に働く主要なトランスポーターとして、URAT1 と GLUT9/URATv1 が同定されている。
- ② 腎性低尿酸血症は、合併症として尿路結石と運動後急性腎不全を認めることがある。
- ③ 腎性低尿酸血症の責任遺伝子は、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* と GLUT9/URATv1 をコードする遺伝子 *SLC2A9* である。
- ④ 遺伝子 *SLC22A12* と遺伝子 *SLC2A9* のどちらによる腎性低尿酸血症であっても、運動後急性腎不全を合併症として認める。

### 文献

- 1) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417** : 447-452, 2002
- 2) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al : Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause

renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* **83** : 744-751, 2008

- 3) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous *SLC2A9* mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
- 4) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al : Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of *URAT1* gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* **15** : 164-173, 2004
- 5) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al : Age and origin of the G774A mutation in *SLC22A12* causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* **74** : 243-251, 2008
- 6) Li S, Sanna S, Maschio A, et al : The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* **3** : e194, 2007
- 7) Doring A, Gieger C, Mehta D, et al : *SLC2A9* influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* **40** : 430-436, 2008
- 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* **58** : 2874-2881, 2008
- 9) Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al : *SLC2A9* is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* **40** : 437-442, 2008
- 10) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in *SLC2A9* gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
- 11) 石川 勲 : 運動後急性腎不全 (ALPE), 金沢医科大学出版局, 金沢, 2006
- 12) Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al : Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* **42** : 210-215, 2010

\* \* \*

## 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\*

市田公美\*\*



### ●モデル回答●

一般に血清尿酸値の基準範囲を下回る、または 2 mg/dL 以下を低尿酸血症というが、最近では後者が低尿酸血症の定義として用いられることが多い。低尿酸血症は、尿酸への代謝（尿酸産生）が低下、または腎臓からの尿酸の排泄が亢進することにより起こる。低尿酸血症を示す疾患には、表に示すような種々の疾患が存在する。健診で発見されるということは、明らかな臨床症状がなく社会生活を送っていることを意味している。低尿酸血症をきたす疾患のなかで、持続的な低尿酸血症であり、低尿酸血症以外には身体的および臨床検査にて異常が認められず薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の 2 つの疾患に絞られる。腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の典型例では、ともに血清尿酸値が 1.0 mg/dL 以下を示す。

腎性低尿酸血症は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患である。日本では、日常遭遇する無症状の低尿酸血症のほとんどは本疾患である。腎性低尿酸血症は、尿酸クリアランスが高いことにより診断でき、多くの症例の尿酸クリアランスは正常上限の約 15 mL/min を著しく上回る。本疾患による臨床症状はないが、合併症として、患者の 10% 近くに尿路結石や運動後急性腎不全の疑わしい症状の経験または既往を認める<sup>1)</sup>。運動後急性腎不全は、運動の数時間後から出現する比較的強い腰背部痛や嘔気、嘔吐などにより発症する急性腎不全である。予後はよく、腎機能は 1 週間～1 カ月程度で回復することが多い。運動により必ず起こるわけではなく、激しい運動や脱水により誘発されやすい。腎性低尿酸血症を発見した場合には、本合併症の予防のために過激な運動を避けるよう指導が必要である。また、本合併症および尿路結石を合併しにくくするために、飲水を十分に摂取することも指導する。

キサンチン尿症は、プリン代謝のヒポキサンチンからキサンチンへ、そしてキサンチンから尿酸への反応を触媒する酵素、xanthine dehydrogenase (XDH) の欠損症である。キサンチン尿症は、低尿酸血症に加えて尿中尿酸排泄量が著しく少ないことにより診断できる。本疾患も特に症状を認めないが、XDH により代謝される薬物を用いる場合、投与量を減らすなどの注意が必要である。また、尿路結石の合併が多いことから、飲水を十分に摂取するよう指導する。

\* Dealing with hypouricemia in a medical examination

key words : 腎性低尿酸血症, キサンチン尿症, URAT1, GLUT9, xanthine dehydrogenase, aldehyde oxidase

\*\* 東京薬科大学病態生理学教室 Ichida Kimiyoshi

(〒192-0392 八王子市堀之内 1432-1)

## ● 回答のポイント

- (1) 持続的な低尿酸血症で、低尿酸血症以外には身体的および臨床検査にて異常が認められず、薬物の影響が否定できる場合は、腎性低尿酸血症とキサンチン尿症の2つの疾患が考えられる。
- (2) 腎性低尿酸血症は、尿細管障害を認めないにもかかわらず、腎臓における尿酸排泄が亢進し、低尿酸血症を示す疾患であり、腎臓において尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーター URAT1 や GLUT9/URATv1 の欠損により発症する。
- (3) 腎性低尿酸血症の合併症として、尿路結石や運動後急性腎不全を認めることがあり、飲水を十分に摂取することや過激な運動を避けるよう指導する。
- (4) キサンチン尿症は、プリン代謝のヒポキサンチンからキサンチンへ、そしてキサンチンから尿酸への反応を触媒する酵素、xanthine dehydrogenase の欠損症であり、低尿酸血症に加えて尿中尿酸排泄量が著しく少ない。
- (5) キサンチン尿症は、xanthine dehydrogenase により代謝される薬物を用いる場合、投与量を減らすなどの注意が必要である。
- (6) キサンチン尿症は、尿路結石の合併が多いことから、飲水を十分に摂取するよう指導する。

## ■ 解説

尿酸はプリン体の最終代謝産物であり、プリン体とはプリン骨格をもつ生体物質の総称である。プリン骨格は、プリン塩基（アデニンやグアニンなど）、プリンヌクレオシド（アデノシン、グアノシンやイノシン）や、プリンヌクレオチド（AMP、ATP、GMP など）、さらに核酸（DNA と RNA）などに認められる。通常、壊れた細胞からのプリン体や新規に合成されるプリン体 400~500 mg と食事からのプリン体の持ち込みにより、1日当たり 700~800 mg のプリン体が尿酸プールに流入してくる。それと同じ量の尿酸が体外に排泄されることにより、血清尿酸値はほぼ一定に保たれている（図 1）。この排泄される尿酸の約 2/3 は腎臓から排泄され、残りのほとんどは消化管から排泄される。腎臓において、蛋白と結合していない血漿中の尿酸は、糸球体濾過膜を自由に通過した後、近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ、最終的には糸球体を通過した尿酸の 6~10% が尿中に排泄される。これらの尿酸の輸送を制御しているのが尿酸トランスポーターであり、多くの尿酸トランスポーターが同定されている（図 2）。これら尿酸トランスポーターのなかで

表 低尿酸血症の成因

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. モリブデン補酵素欠損症	
4. purine nucleoside phosphorylase 欠損症 (PNP 欠損症)	
5. PRPP synthetase 活性低下症	
6. 重症肝障害	
7. 薬物 (allopurinol など)	
8. るいそう	
B 尿酸排泄亢進型低尿酸血症	
1. 腎性低尿酸血症	
2. Wilson 病	
3. Fanconi 症候群	
4. SIADH	
5. 悪性腫瘍	
6. 糖尿病	
7. 薬物 (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone など)	
8. 妊娠	
9. 難治性下痢	

尿酸再吸収の中心となるのが、近位尿細管の管腔側膜に発現している URAT1 と、血管側膜に発現している GLUT9/URATv1 であり、分泌の中心となるのが血管側膜に発現している ABCG2 であ

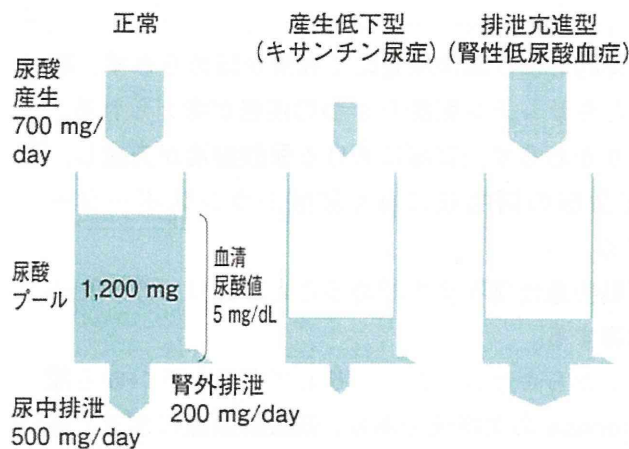


図1 低尿酸血症の病型

る。なお、ABCG2は腎臓だけでなく腸管などにも発現しており、腸管からの尿酸排泄を担う重要なトランスポーターである。

低尿酸血症に関する明確な基準はないが、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い。低尿酸血症の頻度は、男性で 0.14~0.22%、女性で 0.25~0.40%と、女性のほうがやや高い。二次性低尿酸血症を除外すると、日本では無症状の低尿酸血症のほとんどが腎性低尿酸血症である。

腎性低尿酸血症の原因として、尿酸の再吸収に働く尿酸トランスポーターである URAT1 と GLUT9/URATv1 の欠損が報告されている。腎性低尿酸血症は日本人に著しく多く、ほとんどが URAT1 の欠損による腎性低尿酸血症である。その理由は、URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* において W258Stop となる変異 G774A が創始者効果により日本人に多いため、腎性低尿酸血症における *SLC22A12* の遺伝子変異の 80% 近くを占めている<sup>1,2)</sup>。一方、GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症は、世界的にもまだ報告例が少ない<sup>3~7)</sup>。GLUT9/URATv1 欠損と URAT1 欠損による腎性低尿酸血症の両方において、運動後急性腎不全の発症例が報告されており、両者の臨床面における差異はあまりないと考えられる<sup>5,7)</sup>。横紋筋融解症と異なり、運動後急性腎不全では血清 CPK や血清ミオグロビンの上昇は認めないか、または軽度である。症状は、運動

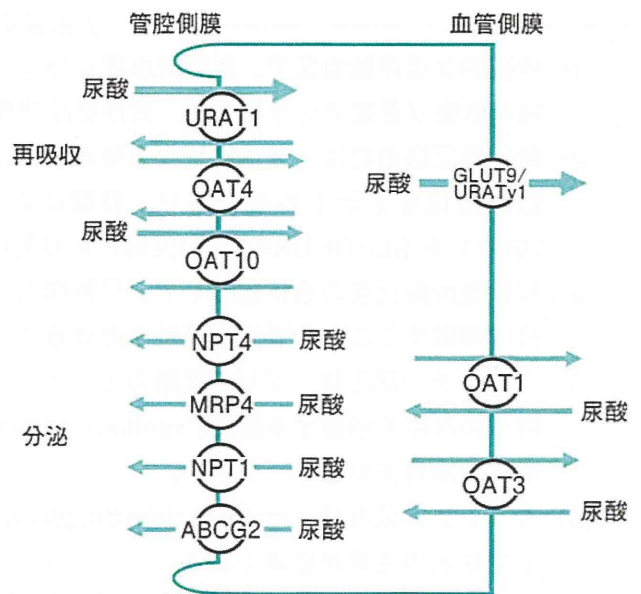


図2 近位尿細管における尿酸トランスポーター

の数時間後から出現する比較的強い腰背部痛と嘔気、嘔吐や乏尿である。特徴的な検査所見として、造影剤使用による検査の翌日の再検査、いわゆる delayed CT、MRI や超音波などの画像検査において、造影剤の残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることが知られている<sup>8)</sup>。発症機序として、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきたすためであると考えられている。腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスカベンジャーである尿酸が少ないためであると推定されている。運動後急性腎不全は再発を認めることが多いので、前述のように運動強度や促進因子に関する指導が必要である<sup>9)</sup>。尿路結石の合併が多い原因としては、腎臓における尿酸排泄効率の上昇により、相対的に尿酸の腎外排泄が減少し、結果的に尿中尿酸排泄量が増加しているためと考えられる。

キサンチン尿症はまれな疾患で、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。しかし両タイプに、臨床症状および臨床検査所見に差異は認められない。キサンチン尿症タイプ I は XDH をコードす

る遺伝子 *XDH* の欠損により発症し、タイプ II は *XDH* が要求するモリブデン補酵素へ硫黄原子を組み込む酵素 molybdenum cofactor sulfurase の欠損により発症する<sup>10,11)</sup>。タイプ I とタイプ II の鑑別は、アロプリノール負荷試験により行うことが可能である。アロプリノールは *XDH* あるいは *AO* によりオキシプリノールへ酸化されるので、アロプリノールを投与しオキシプリノールに代謝されなければタイプ II と診断できる<sup>12,13)</sup>。臨床検査上、多くの場合 30 mg/day 以下の尿中尿酸排泄量の著しい低値と、血清および尿中ヒポキサンチンおよびキサンチンの増加を認める。合併症としてキサンチン結石を主とした尿路結石を認めることがある。尿へのキサンチンの溶解度は低いので、飲水により尿量を増すように生活指導し尿路結石を予防する。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加による腎機能低下を認める症例には、食事療法として低プリン食を指導する。また、*XDH* により代謝される薬物としては、アザチオプリンやメルカプトプリン (6-MP) が知られている。これら以外でも、*XDH* により代謝される薬物を用いる場合には、減量などの注意が必要である。また、*AO* によってのみ代謝される薬物は知られていないが、今後明らかになれば、キサンチン尿症のサブタイプを明確にし、その薬物使用時には注意が必要になる。

## 文 献

- 1) Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al : Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of *URAT1* gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 15 : 164-173, 2004
- 2) Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, et al : Age and origin of the G774A mutation in *SLC22A12* causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 74 : 243-251, 2008
- 3) Anzai N, Ichida K, Jutabha P, et al : Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter *URATv1* (*SLC2A9*) in humans. *J Biol Chem* 283 : 26834-26838, 2008
- 4) 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
- 5) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous *SLC2A9* mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 21 : 64-72, 2010
- 6) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in *SLC2A9* gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 102 : 430-435, 2011
- 7) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al : Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous *SLC2A9* mutation. *Pediatrics* 127 : e1621-1625, 2011
- 8) Ishikawa I : Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 91 : 559-570, 2002
- 9) Ohta T, Sakano T, Igarashi T, et al : Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia : results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 1447-1453, 2004
- 10) Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, et al : Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 99 : 2391-2397, 1997
- 11) Ichida K, Matsumura T, Sakuma R, et al : Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* 282 : 1194-1200, 2001
- 12) Yamamoto T, Kario K, Suda M, et al : A case of xanthinuria : a study on the metabolism of pyrazinamide and allopurinol. *Jpn J Med* 30 : 430-434, 1991
- 13) Ichida K, Yoshida M, Sakuma R, et al : Two siblings with classical xanthinuria type 1 : significance of allopurinol loading test. *Intern Med* 37 : 77-82, 1998

\* \* \*



## IV プリン・ピリミジン代謝異常

### プリン代謝異常 キサンチン尿症

### 遺伝性キサンチン尿症

Hereditary xanthinuria

Key words: キサンチン尿症, キサンチン脱水素酵素, モリブデン補酵素硫化酵素 (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の尿酸への反応を触媒する酵素がキサンチン脱水素酵素 (xanthine dehydrogenase: XDH) である (図1)。このXDHは, 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し, 多くの疾患の発症や増悪に関与する。これらのことから, 近年では, キサンチン酸化還元酵素 (xanthine oxidoreductase) と呼ばれることも増

えている。このXDHはモリブデン補酵素 (molybdenum cofactor: MoCo) を必要とする。このXDHが欠損している遺伝性疾患には, キサンチン尿症と MoCo 欠損症がある。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。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, そう呼称された。キサンチン尿症は, 尿酸産生低下型の著しい低尿酸血症を認め, 通常は無症状であるが, 時として尿路結石を合併する。また, xanthine oxidase が種々の病態において臓器障

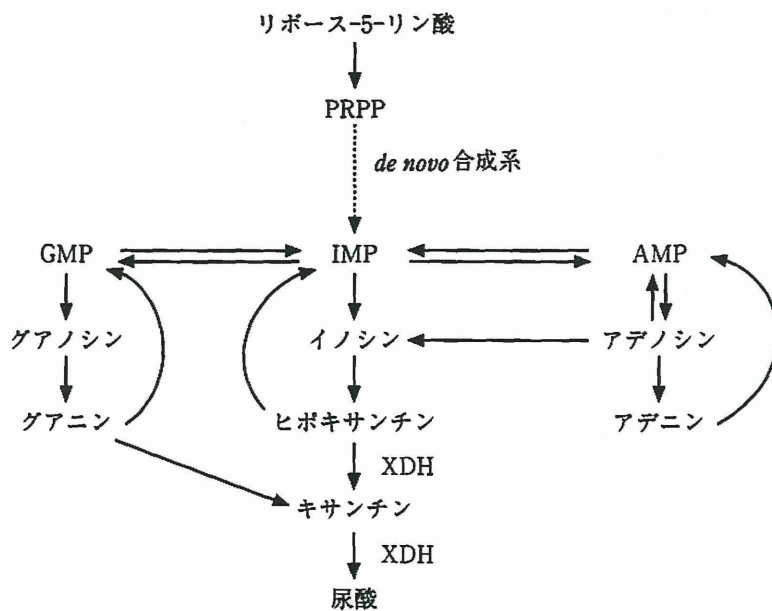


図1 プリン代謝

AMP: アデニル酸, IMP: イノシン酸, GMP: グアニル酸, PRPP: ホスホリボシルピロリン酸, XDH: xanthine dehydrogenase.

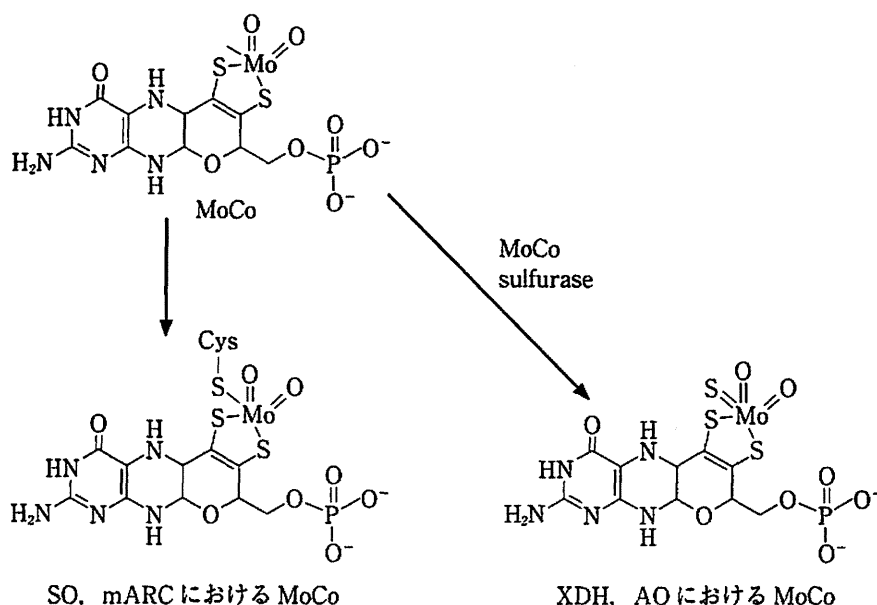


図2 Molybdenum cofactorの構造および molybdenum cofactor sulfurylase による反応

XDH: xanthine dehydrogenase, AO: aldehyde oxidase, SO: sulfite oxidase, mARC: mitochondrial amidoxime reducing component.

害に関与していると考えられていることから、キサンチン尿症は、このXDHが欠損している点で興味深く、今後の臨床データの集積が期待される。

## 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<sup>1)</sup>。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年前後まで異なる2つのタイプがあることは認識されていなかった<sup>2,3)</sup>。そのため以前の報告ではタイプIとタイプIIの区別がされておらず、両タイプの比率の詳細は明らかでないが、区別された報告ではタイプIの報告数の方が多い。

## 3. 病 因

### 1) キサンチン尿症タイプI

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<sup>4)</sup>。キサンチン尿症タイプIは、このXDHの欠損により発症する<sup>5)</sup>。

### 2) キサンチン尿症タイプII

MoCoを補酵素として必要とする酵素は、XDH, AO, sulfite oxidase(SO)と最近同定された mitochondrial amidoxime reducing component(mARC)が知られている<sup>6)</sup>。タイプIIはXDHとAOの両酵素が欠損することから、両酵素に共通するMoCoに関連する異常により発症することが推定されていた。更に、他のMoCoを必要とする酵素には活性低下を認めないことから、MoCo合成後のMoCoの修飾に関する遺伝子の異常がタイプIIの原因として予想された。タイプIIと同様な病態を示すものとして、Drosophilaの *maroon-like gene* (*ma-l gene*)と *Aspergillus*の *hypoxanthine non-utilizers, gene B* (*hxB gene*)の欠損が指摘されていた。タイプIIの原因遺伝子 *MoCo sulfurylase* (*MOCOS*)は、相同体である *ma-l gene* や *hxB gene* を基に同定され、888アミノ酸をコードし、これらと約30%のホモロジーを有する<sup>7)</sup>。現在では、MoCo合成系およびその後の修飾過程に関して、多くの知見が集積された。つまり、XDHとAOで要求されるMoCoは、SOやmARCで要求されるものとは一部が異なり、MoCo合成後に

MOCOSにより硫黄が付加されることにより活性を発現する(図2)。このMOCOSの欠損によりXDHとAOの機能が失われ、タイプIIは発症する<sup>7)</sup>。

#### 4. 病 態

XDHは肝臓や小腸などに強い活性を認める酵素である。キサンチン尿症は、常染色体劣性遺伝形式をとり、XDH欠損により血清尿酸値1mg/dL以下の著しい低尿酸血症を認め、尿酸産生量は著しく低下し、尿中尿酸排泄量は著しい低値(多くの場合30mg/day以下)を示す。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。それらの結果、血清オキシプリン(ヒポキサンチン+キサンチン)濃度の0.1-1.0mg/dLへの上昇と、更にキサンチンを主にしたオキシプリン尿中排泄量の著しい増加60-560mg/day(キサンチン:70-90%)を認める。日本における症例の多くはタイプI、タイプIIともに無症状であるが、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ことがある。一方、地中海沿岸部や中東などにおける症例報告では尿路結石の合併が多く、報告されているキサンチン結石のうち、キサンチン尿症に合併するものが2/3以上を占めている<sup>8,9)</sup>。この原因として、同地域における食事や気候などの差異が影響していることが推測されているが、詳細は不明である。また、タイプIIにおいて、XDH欠損によるものではなく、AOの欠損に起因すると思われる明らかな臨床症状および一般臨床検査は報告されていない。AOの基質特異性がXDHなどの他の酵素と一部重複していることが、AO欠損による固有の所見を認めない理由と考えられている。更に、AOは生体異物の酸化に関与し、多くの薬物の代謝過程に働いている。したがって、生体

異物に曝露されない環境下では、身体的にも臨床検査上も異常を認めにくいことも、AOの固有の所見が明らかでないことに関係しているかもしれない。ヒトにおけるAOの生体内意義の詳細は明らかにされていないが、最近ではAOが脂肪組織に多く発現し、脂肪細胞の分化や脂質代謝に関与していること、また、以前にも増して抗癌剤などの代謝への関与が報告されている<sup>10-13)</sup>。今後、更に生体におけるAOの機能が明らかになると、タイプIIはタイプIと明確に区別し、特定の薬物の投与量や併用に関して注意が必要になるかもしれない。

#### 5. 診断と鑑別診断

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診断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が、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、酵素活性測定、遺伝子解析により行うことが可能であるが、アロプリノール負荷試験が最も簡便である。アロプリノールはXDHあるいはAOによりオキシプリノールへ酸化されるので、アロプリノールを投与しオキシプリノールに代謝されなければ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<sup>14,15)</sup>。具体的には、アロプリノールを投与し、数時間後に血中または尿中オキシプリノールが確認されればタイプIである。

なお、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臨床検査上に異なっているため、両者の鑑別に苦慮することはない。

## 6. 治療と予後



キサンチン尿症患者に対する薬物治療は基本的に必要ないが、キサンチンの尿への溶解度は低いので、尿路結石やそれに伴う腎機能低下を予防するため、飲水により尿量を増すよう患者に指導する。日本における尿路結石の合併率は高くないが、海外においては高率に尿路結石の合併を認めるため、定期的な尿潜血反応検査や

腹部超音波検査が必要である。また、酸性尿の場合は尿のアルカリ化を行う。しかしながら、尿へのキサンチンの溶解度は酸性尿の改善により上昇するものの、尿酸の場合に比較すると軽度であり、高尿酸尿症の結石予防時のような効果は期待できない。尿路結石や著しいオキシプリン排泄量増加が原因と思われる腎機能低下を認めるような症例には、食事療法として低プリン食を指導する。

## 図文 献

- 1) Dent CE, Philpot GR: Xanthinuria, an inborn error(or deviation) of metabolism. *Lancet* 266: 182-185, 1954.
- 2) Yamamoto T, et al: Metabolism of pyrazinamide and allopurinol in hereditary xanthine oxidase deficiency. *Clin Chim Acta* 180: 169-175, 1989.
- 3) Reiter S, et al: Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* 187: 221-234, 1990.
- 4) Ichida K, et al: Cloning of the cDNA encoding human xanthine dehydrogenase(oxidase): structural analysis of the protein and chromosomal location of the gene. *Gene* 133: 279-284, 1993.
- 5) Ichida K, et al: Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 99: 2391-2397, 1997.
- 6) Havemeyer A, et al: Identification of the missing component in the mitochondrial benzamidoxime prodrug-converting system as a novel molybdenum enzyme. *J Biol Chem* 281: 34796-34802, 2006.
- 7) Ichida K, et al: Mutation of human molybdenum cofactor sulfurase gene is responsible for classical xanthinuria type II. *Biochem Biophys Res Commun* 282: 1194-1200, 2001.
- 8) Al-Eisa AA, et al: Pediatric urolithiasis in Kuwait. *Int Urol Nephrol* 33: 3-6, 2002.
- 9) Arikyants N, et al: Xanthinuria type I: a rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 22: 310-314, 2007.
- 10) Neumeier M, et al: Aldehyde oxidase 1 is highly abundant in hepatic steatosis and is downregulated by adiponectin and fenofibric acid in hepatocytes in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 350: 731-735, 2006.
- 11) Weigert J, et al: Small-interference RNA-mediated knock-down of aldehyde oxidase 1 in 3T3-L1 cells impairs adipogenesis and adiponectin release. *FEBS Lett* 582: 2965-2972, 2008.
- 12) Linton A, et al: Systematic structure modifications of imidazo[1,2-a]pyrimidine to reduce metabolism mediated by aldehyde oxidase(AO). *J Med Chem* 54: 7705-7712, 2011.
- 13) Garattini E, Terao M: Increasing recognition of the importance of aldehyde oxidase in drug development and discovery. *Drug Metab Rev* 43: 374-386, 2011.
- 14) Yamamoto T, et al: A case of xanthinuria: a study on the metabolism of pyrazinamide and allopurinol. *Jpn J Med* 30: 430-434, 1991.
- 15) Ichida K, et al: Two siblings with classical xanthinuria type 1: significance of allopurinol loading test. *Intern Med* 37: 77-82, 1998.

IV

プリン・ピリミジン代謝異常