

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

モリブデンコファクター欠損症

Molybdenum cofactor deficiency

Key words : モリブデン補酵素欠損症, キサンチン脱水素酵素, アルデヒド酸化酵素, 亜硫酸酸化酵素, ミトコンドリアアミドキシム還元成分

市田公美

1. 概念・定義

モリブデン補酵素(molybdenum cofactor: MoCo)は, モリブドプテリンにモリブデンが配位した構造をもち, このMoCo合成系の障害によりMoCo欠損症をきたす。これによりMoCoを必要とする酵素であるキサンチン脱水素酵素(xanthine dehydrogenase: XDH), アルデヒド酸化酵素(aldehyde oxidase: AO), 亜硫酸酸化酵素(sulfite oxidase: SO)とミトコンドリアアミドキシム還元成分(mitochondrial amidoxime reducing component: mARC)の4つの酵素が欠損する。MoCo欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。MoCo欠損症は1978年にXDHとSOの両酵素の欠損として当初報告され, その後AOも欠損していることが推定され, MoCo合成系の研究の進歩とともに疾患概念が確立された¹⁻⁶⁾。MoCo欠損症は, SO欠損による亜硫酸の増加によって, 生後まもなくから治療抵抗性の痙攣発作, 筋緊張低下, 末梢性筋緊張亢進や痙性四肢麻痺などの多彩な神経学的異常および著しい精神発達遅滞を認めると同時に, XDH欠損による尿酸産生低下型の低尿酸血症を認める。また水晶体偏位や神経系の奇形を認めることが多く, 幼児期に死亡することが多い。なお, mARCは最近同定された酵素であり, mARCとAOの欠損による症状や臨床検査所見は明らかにされていない⁷⁾。

2. 疫学

MoCo欠損症はまれな疾患で10万人に1人以下の発症率といわれており, 少なくとも世界で100人以上が報告されている。

3. 病因

現在, ヒトのMoCo合成系は, *MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3*および*GPHN*の4つの遺伝子がMoCoの合成に関与することが明らかにされている(図1)^{8,9)}。この中で, *MOCS3*を除く3つの遺伝子の変異によるMoCo欠損症が報告されている。特に, MoCo欠損症の2/3の患者がMoCo合成系の最初のステップである guanosine triphosphate (GTP) から cyclic pyranopterin monophosphate (cPMP) への変換の異常, すなわち *MOCS1* の異常により発症している。

4. 病態

MoCo欠損症では, SO欠損症による脳神経症状や奇形と同時に, XDH欠損による尿酸産生低下型の低尿酸血症を認める。

SOは硫黄を含むアミノ酸であるメチオニンとシステインの分解の最終過程などに働き, 亜硫酸から硫酸への酸化を触媒する酵素である。また外部からの亜硫酸や二酸化硫黄の解毒過程にも重要な役割を担っている。SOの欠損により, 基質である亜硫酸の尿中排泄量の増加, 増加した亜硫酸がシステインと反応することによるS-スルホシステイン生成の増加, またシス

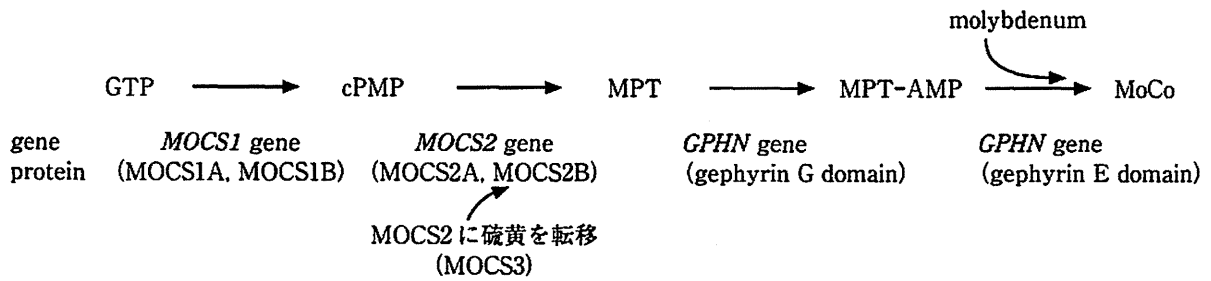


図1 MoCo合成系の遺伝子とタンパク

GTP: guanosine triphosphate, cPMP: cyclic pyranopterin monophosphate, MPT: molybdopterin, AMP: adenosine monophosphate.

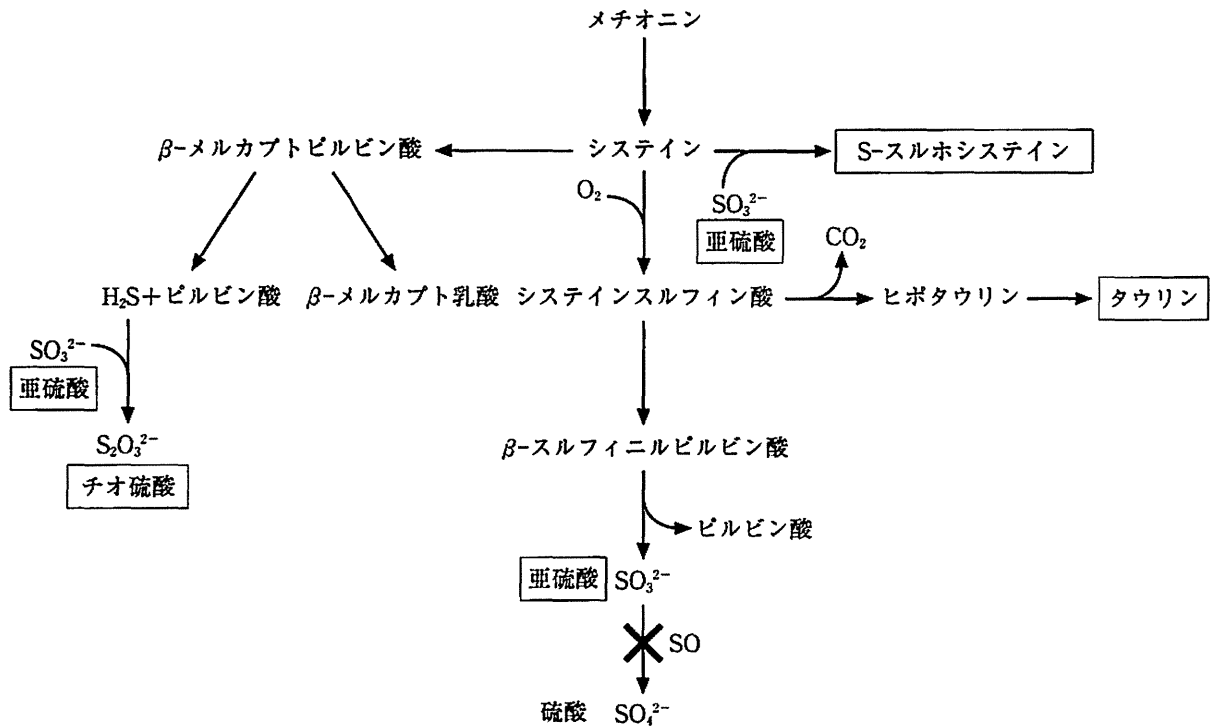


図2 SO欠損によるシステイン代謝への影響

テインの副代謝経路を介しチオ硫酸生成の増加が起こる(図2)。しかしシステインの中間代謝産物であるシステインスルフィン酸からタウリンへの反応経路が増えるため亜硫酸そのものの増加はそれほど多くない。また亜硫酸の増加の結果、チオ硫酸も増加する²⁾。

MoCo欠損症では、出産に特に問題はないが、毒性がある亜硫酸の処理がSO欠損により十分にできないことから、生後まもなく哺乳困難を認め、数日以内に治療抵抗性の痙攣発作などが出現する。更に筋緊張低下、末梢性筋緊張亢進や痙性四肢麻痺などの多彩な神経学的異常と著

しい精神発達遅滞を認める(表1)¹⁰⁾。また半数以上の症例に水晶体偏位を認める。頭部CTでは生後数週で脳浮腫、白質のlow densityや脳室拡大が認められる。脳の形態異常は、亜硫酸の毒性と硫酸塩が生成されないことの両方が原因として考えられている。特に硫酸塩の欠乏が影響を与えていることが推定されていた。しかし、*mocs1*のノックアウトマウスでは、代謝系の検査結果はヒトと同様であったが、形態異常は再現されなかった¹¹⁾。このため、形態異常が起こる原因は検討が更に必要となっている。

AOとmARCの欠損による症状や臨床検査所

表1 MoCo 欠損症と SO 単独欠損症における
症状の頻度(文献¹⁹⁾より改変)

| | MOCO 欠損症 | SO 単独欠損症 |
|----------|----------|----------|
| 痙攣 | 49/52 | 9/14 |
| 精神運動発達遅滞 | 41/43 | 11/14 |
| 水晶体偏位 | 22/36 | 4/7 |
| 形態異常 | 20/27 | 2/2 |
| 筋緊張亢進 | 23/26 | 5/5 |
| 筋緊張低下 | 19/26 | 8/8 |
| 脳室拡大 | 20/23 | 4/5 |
| 脳白質の低吸収域 | 20/23 | 5/6 |
| 脳萎縮 | 16/19 | 3/4 |
| 痙性四肢麻痺 | 21/23 | |
| 強直性発作 | 11/18 | |
| 眼球陥凹 | 7/15 | |
| 水頭症 | 7/13 | |
| ミオクロースス | 10/14 | |
| 遅発性発症 | 5/52 | 8/13 |
| 摂食困難 | | 4/4 |

見は明らかにされていない。両酵素とも基質特異性が他の酵素と重複しているため、これらの酵素の欠損による症状や臨床検査所見を認めないと推定されているが、詳細は不明である。AOの主な働きとしては、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が、ヒトにおける生体内意義の詳細は明らかにされていない。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や、抗癌剤などの代謝において大きく関与していることが報告されている^{12,19)}。mARCはシトクロム b5とシトクロム b5還元酵素とともに、N-ヒドロキシル化合物を還元するなどし、薬物代謝に関与していることが明らかにされつつある。生体におけるAOとmARCの役割が詳細に判明すれば、これらの酵素欠損に特異的な所見が明らかになるかもしれない。

5. 診断と鑑別診断

生下後早期より治療に抵抗性の痙攣と低尿酸

血症が認められたら MoCo 欠損症が疑われる。本疾患は、亜硫酸、チオ硫酸、S-スルホシステインやタウリンの尿中排泄量の増加とキサンチン尿症の検査所見を同時に認めることにより診断できる。MoCo 欠損症診断のための亜硫酸の検出方法として、簡易定性試験(亜硫酸テスト: sulfite test)があり、診断に非常に有用である。しかし、生後すぐの検査や時間をおいた尿を用いた検査の場合、偽陰性になることがある。これは、亜硫酸の濃度上昇が十分でないことや亜硫酸は室温ですぐに酸化されることが原因である。これらを防ぐために、新鮮尿で行うことと、時間を少し空けて再検することが必要である。逆に、硫黄が含まれた薬物を使用している場合には、偽陽性になることがある。MoCo 欠損症の臨床症状を認めるものの低尿酸血症を認めない場合、SOの単独欠損症を考慮する。家族歴から胎児が MoCo 欠損症の可能性が想定される場合には、絨毛検査(chorionic villi sampling: CVS)により遺伝子解析が行われる。

6. 治療と予後

現時点で MoCo 欠損症の有効な治療法は確立されておらず、ほとんどが早期に死亡に至る。MOCS1の異常による MoCo 欠損症が最も多いことから、*mocs1*のノックアウトマウスが作成された。このマウスはcPMP合成能を失っており、cPMPを投与したところ、生存時間の著しい延長を認め、繁殖能力を示すまでに成長した¹⁴⁾。また、マウスと同様に、MOCS1の異常による MoCo 欠損症患者に対してcPMPの投与を生後36日より開始し、20カ月以上にわたる症状の改善が認められたことが報告された¹⁵⁾。更に4年間の治療により良好な経過を取っていることが公表されている⁶⁾。本治療法に関しては、オーストラリアにおいて治験が計画されたが、現在は取り下げられている。本治験の再開と今後の新たな治療法開発が期待される。

■ 文 献

- 1) Duran M, et al: Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? *J Inherit Metab Dis* 1: 175-178, 1978.
- 2) Johnson JL, et al: Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 3715-3719, 1980.
- 3) Wadman SK, et al: Absence of hepatic molybdenum cofactor: an inborn error of metabolism leading to a combined deficiency of sulphite oxidase and xanthine dehydrogenase. *J Inherit Metab Dis* 6(Suppl 1): 78-83, 1983.
- 4) Johnson JL, et al: Molybdenum cofactor biosynthesis in humans. Identification of two complementation groups of cofactor-deficient patients and preliminary characterization of a diffusible molybdopterin precursor. *J Clin Invest* 83: 897-903, 1989.
- 5) Reiss J, Hahnwald R: Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat* 32: 10-18, 2011.
- 6) Mendel RR, Kruse T: Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochim Biophys Acta* 1823: 1568-1579, 2012.
- 7) 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.
- 8) Reiss J, et al: Mutations in a polycistronic nuclear gene associated with molybdenum cofactor deficiency. *Nat Genet* 20: 51-53, 1998.
- 9) Reiss J, et al: Human molybdopterin synthase gene: genomic structure and mutations in molybdenum cofactor deficiency type B. *Am J Hum Genet* 64: 706-711, 1999.
- 10) Johnson JL, Duran M: Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (ed by Scriver CR), 8th ed. p3163-3177. McGraw-Hill, New York, 2001.
- 11) Lee HJ, et al: Molybdenum cofactor-deficient mice resemble the phenotype of human patients. *Hum Mol Genet* 11: 3309-3317, 2002.
- 12) 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.
- 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) Schwarz G, et al: Rescue of lethal molybdenum cofactor deficiency by a biosynthetic precursor from *Escherichia coli*. *Hum Mol Genet* 13: 1249-1255, 2004.
- 15) Veldman A, et al: Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* 125: e1249-1254, 2010.



V 先天性・遺伝性腎疾患

先天代謝異常

キサンチン尿症

Xanthinuria

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

市田公美

1. 概念・定義

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

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

2. 疫学

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

比率の詳細は不明である。

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

3. 病因

a. キサンチン尿症タイプI

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

b. キサンチン尿症タイプII

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

c. MoCo 欠損症

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

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

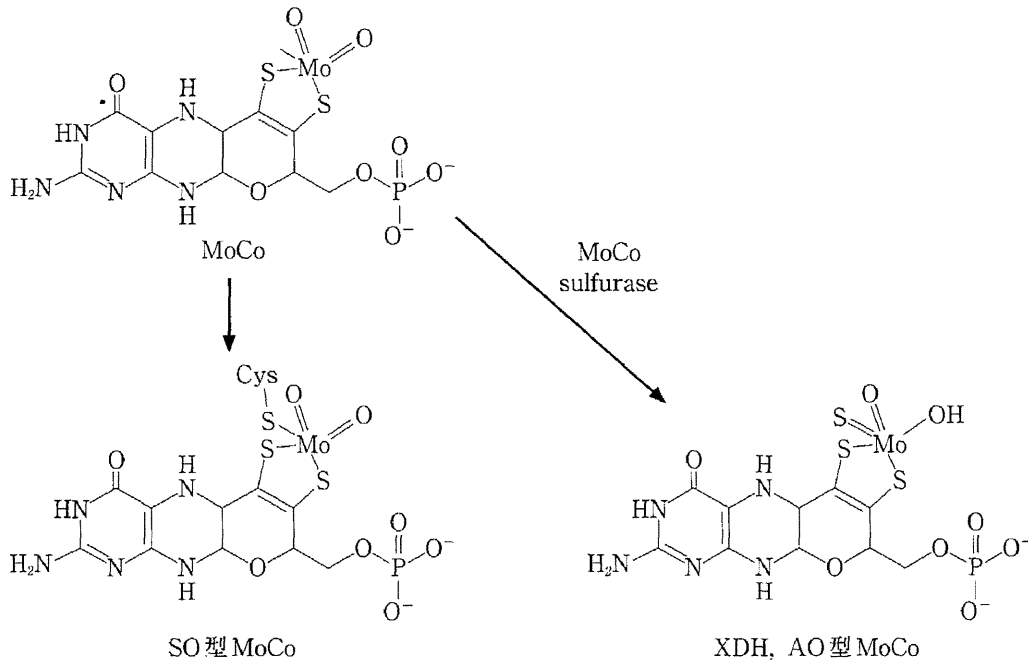


図1 MoCoの構造および MoCo sulfurase による反応

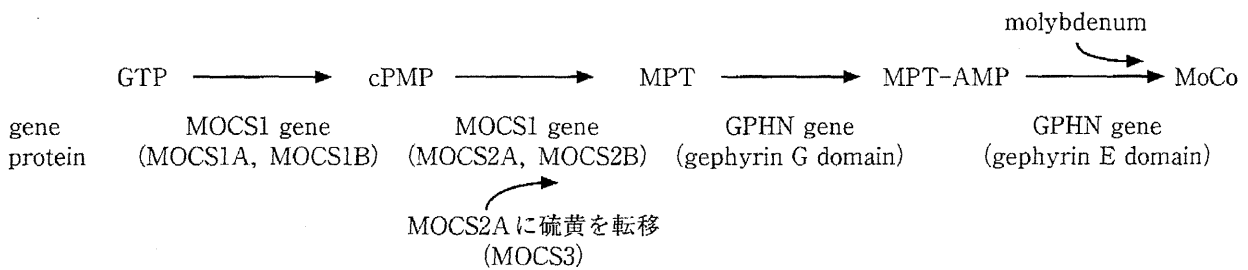


図2 MoCo 合成系の遺伝子とタンパク

cPMP: cyclic pyranopterin monophosphate, MPT: molybdopterin.

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

4. 病 態

a. キサンチン尿症

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

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

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

b. MoCo 欠損症

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

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

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

5. 診断と鑑別診断

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

a. キサンチン尿症

キサンチン尿症は、著しい低尿酸血症(血清

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

b. MoCo 欠損症

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

6. 治療と予後

a. キサンチン尿症

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

時のような尿のアルカリ化は、効果を期待できない。著しい尿路結石や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行う。

b. MoCo 欠損症

現時点で MoCo 欠損症の有効な治療法は確立

されていない。MoCo 合成の最初のステップの異常をもつ患者に対し、cyclic pyranopterin monophosphate の投与により症状が改善したとの報告がされ、今後の治療法の進展が期待される¹⁵⁾。

■ 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) Duran M, et al: Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? *J Inher Metab Dis* **1**: 175-178, 1978.
- 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) 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.
- 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) Reiss J, et al: Mutations in a polycistronic nuclear gene associated with molybdenum cofactor deficiency. *Nat Genet* **20**: 51-53, 1998.
- 9) Reiss J, et al: Human molybdopterin synthase gene: genomic structure and mutations in molybdenum cofactor deficiency type B. *Am J Hum Genet* **64**: 706-711, 1999.
- 10) Reiss J, et al: A mutation in the gene for the neurotransmitter receptor-clustering protein gephyrin causes a novel form of molybdenum cofactor deficiency. *Am J Hum Genet* **68**: 208-213, 2001.
- 11) Hille R, et al: Molybdenum enzymes in higher organisms. *Coord Chem Rev* **255**: 1179-1205, 2011.
- 12) Mendel RR, Schwarz G: Molybdenum cofactor biosynthesis in plants and humans. *Coord Chem Rev* **255**: 1145-1158, 2011.
- 13) Johnson JL, et al: Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA* **77**: 3715-3719, 1980.
- 14) Ichida K, et al: Two siblings with classical xanthinuria type 1: significance of allopurinol loading test. *Intern Med* **37**: 77-82, 1998.
- 15) Veldman A, et al: Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* **125**: e1249-1254, 2010.

IX 尿細管輸送異常症

腎性低尿酸血症 [特発性, 続発性]

Renal hypouricemia

Key words : 腎性低尿酸血症, 運動後急性腎不全, URAT1, GLUT9/URATv1

市田公美

1. 概念・定義

プリン体の最終代謝産物である尿酸は, 主に腎臓から体外に排泄される。血清尿酸値は, 尿酸への代謝量(産生量)と腎臓を中心とした排泄能のバランスにより規定されている。この中で血清尿酸値の決定に, より大きく関与しているのが尿酸排泄能である。

低尿酸血症の定義に明確な基準はなく, 報告者により血清尿酸値を1.5mg/dL以下から4mg/dL以下までとするなど, 幅がある。しかし, 最近では血清尿酸値2mg/dL以下を低尿酸血症としている報告が多い。低尿酸血症には, 尿酸産生低下型低尿酸血症と尿酸排泄亢進型低尿酸血症(腎性低尿酸血症)があり, 腎性低尿酸血症が日常遭遇する低尿酸血症のほとんどを占めている。

2. 疫学

腎性低尿酸血症と診断するためには, 尿中尿酸排泄量や尿酸排泄能の指標である尿酸クリアランス(C_{UA})または C_{UA}/C_{Cr} (FEUA)を測定する必要があるため, 疫学研究では腎性低尿酸血症としてではなく低尿酸血症としての報告が多い。しかし, 日本で日常遭遇する無症状の低尿酸血症は, ほとんどが腎性低尿酸血症である。低尿酸血症の頻度は, 男性0.14-0.22%, 女性で0.25-0.40%である。日本において特発性腎性低尿酸血症は, 他国に比較し著しく頻度が高い。

表1 尿酸排泄亢進型低尿酸血症の成因

| |
|---|
| 特発性腎性低尿酸血症(遺伝性: 1型, 2型) |
| 続発性尿酸排泄亢進型低尿酸血症(続発性腎性低尿酸血症) |
| 遺伝性 Fanconi 症候群 |
| 続発性 Fanconi 症候群(薬物, Wilson 病, 多発性骨髄腫, 重金属毒性など) |
| SIADH |
| 悪性腫瘍 |
| 糖尿病 |
| 肝硬変 |
| 薬物(benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone など) |
| 妊娠 |
| 難治性下痢 |

3. 病因

1日に約700mgの尿酸が体外に排泄され, その約70%が腎臓から, 残りは主に消化管から排泄される。血液中のタンパクと結合していない尿酸は, 糸球体で濾過された後, 近位尿細管を中心に再吸収と分泌が両方向性に行われ, 最終的には糸球体を通過した尿酸の6-10%が尿中に排泄される。尿酸が再吸収または分泌されるためには, 尿酸が細胞膜を越えて輸送される必要があり, これはトランスポーターを介して行われる。

尿酸排泄亢進型低尿酸血症の原因を表1に示す。特発性腎性低尿酸血症の原因としては, 近位尿細管の管腔側膜で尿酸の再吸収に働くトランスポーターurate transporter 1(URAT1)と血管側膜で尿酸の再吸収方向に働くトランスポー

ター glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1) のそれぞれの欠損により、腎性低尿酸血症が発症することが明らかになっている。URAT1 をコードしている遺伝子 *SLC22A12* 変異によるものが腎性低尿酸血症 1 型 (OMIM 220150)、GLUT9/URATv1 をコードしている *SLC2A9* 変異によるものが腎性低尿酸血症 2 型 (OMIM 612076) と分類される¹⁻³⁾。

URAT1 は、生体内では乳酸などを交換基質として尿酸の再吸収に働き、*in vitro* の実験により尿酸排泄促進薬である benzbromarone や probenecid の作用点になっていることが明らかにされた¹⁾。最近、腎性低尿酸血症 1 型患者に対し、benzbromarone を投与しても有意な尿酸排泄促進効果を認めないことから、*in vivo* においても benzbromarone が URAT1 を介して効果を発現していることが確認された⁴⁾。腎性低尿酸血症 1 型では、FEUA で 0.45-0.87 と、正常値の 0.055-0.111 に比し高い値を示すことから、URAT1 は近位尿細管の管腔側膜における尿酸再吸収の中心的役割を担っていることが明らかにされた。

日本人の特発性腎性低尿酸血症の 80-90% は、腎性低尿酸血症 1 型である。日本人の特発性腎性低尿酸血症の特徴は、*SLC22A12* において W258Stop となる変異 G774A が、*SLC22A12* の遺伝子変異の 80% 近くを占めていることである⁵⁾。日本人における G774A のアレル頻度は 2.3-2.37% と高率であり^{6,7)}、日本人に腎性低尿酸血症が著しく多い原因となっている。大陸から日本に人が移動してくる際に、創始者効果により G774A の頻度が高くなったと考えられている⁸⁾。

GLUT9/URATv1 は、当初グルコーストランスポーターのファミリーである GLUT9 として同定され、その後、全ゲノム関連解析により、*SLC2A9* が血清尿酸値と関連を示す遺伝子として報告され、尿酸を輸送することが明らかになった^{2,9,10)}。現在、URATv1 との呼称が提唱されている。腎性低尿酸血症 2 型症例の報告はまだ少数であるため、腎性低尿酸血症 1 型との臨床上の正確な比較は難しい^{2,3,11,12)}。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 2 型の方が URAT1 完全欠損による腎性低尿酸血症 1 型よりも、FEUA が 1.9 程度と著しい高値を示す^{11,12)}。これは、管腔側膜には URAT1 以外の尿酸再吸収に働くトランスポーターが存在するのに対し、現時点では血管側膜では GLUT9/URATv1 以外のトランスポーターは想定されていないことに一致している (図 1)。すなわち、URAT1 欠損では管腔側膜における尿酸再吸収は他のトランスポーターを介してある程度行われるが、GLUT9/URATv1 欠損では血管側膜における尿酸再吸収がほとんど行われなくなる。このため、GLUT9/URATv1 欠損においては、結果的に近位尿細管における尿酸分泌を観察していることになると考えられる。GLUT9/URATv1 の完全欠損症例の FEUA が高値を示すことは、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ことを示している。

続発性腎性低尿酸血症は、近位尿細管の障害により尿酸再吸収が減少することにより起こる。したがって、Fanconi 症候群などに伴って続発性腎性低尿酸血症が認められることが多い。

4. 病 態

特発性腎性低尿酸血症において、血清尿酸値が低いことによる直接的な症状は報告されていない。合併症として、尿路結石と運動後急性腎不全の発症率が高い。尿路結石は、特発性腎性低尿酸血症患者の 7-10% 程度に認められる⁵⁾。その原因として、低尿酸血症により尿酸の腎外排泄が減少しているため、腎臓からの排泄の比率が増し、結果的に尿中尿酸排泄量が増加しているためと考えられている。

運動後急性腎不全の臨床症状は、運動後数時間後から著しい腰背部痛を伴う急性腎不全である¹³⁾。詳細な問診により、特発性腎性低尿酸血症患者の 10% 近くに運動後急性腎不全を疑わせる症状の既往を認める。運動後急性腎不全を誘発する運動の種類は、短時間でも激しい運動であることが多く、有酸素運動より無酸素運動

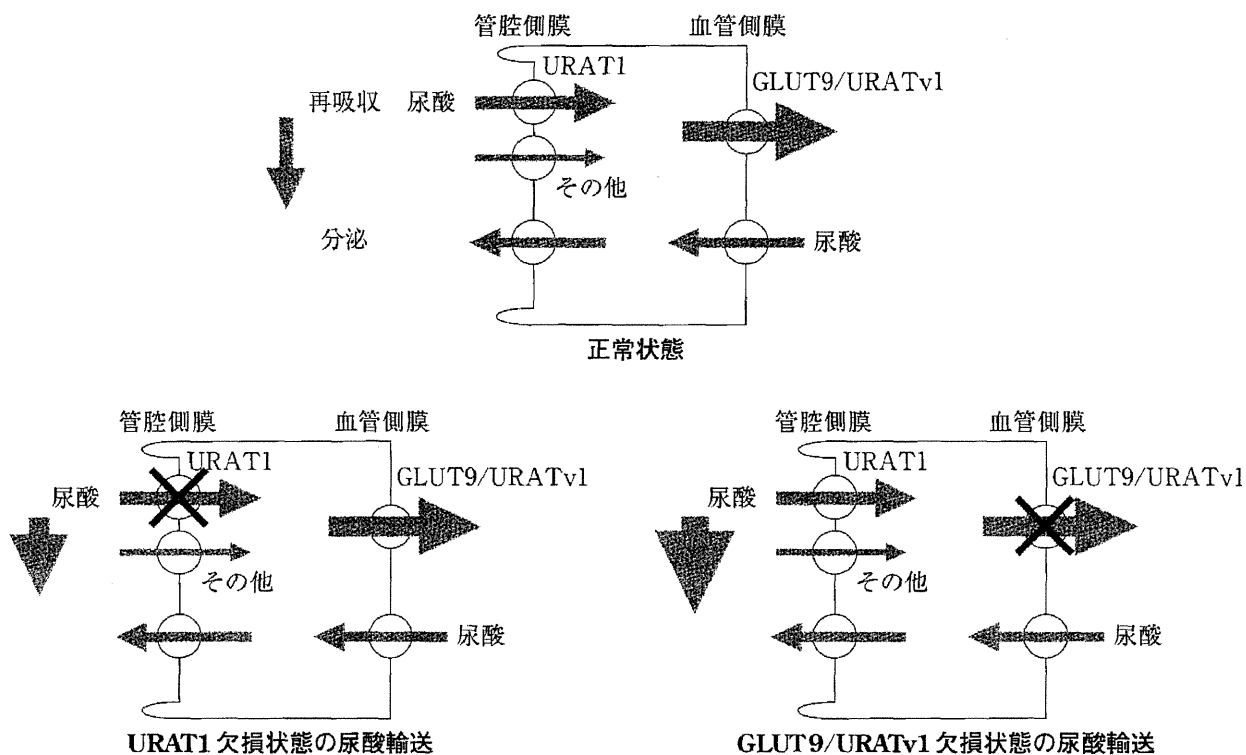


図1 URAT1 と GLUT9/URATv1 欠損による尿酸輸送の違い

簡略化のため、URAT1 および GLUT9/URATv1 以外のトランスポーターは、1つのトランスポーターで表した。

で起こりやすいと推測されている。また、運動により必ず運動後急性腎不全を発症するのではなく、脱水やNSAIDs内服などの促進因子が運動に加わったときに発症すると考えられているが、まだ促進因子については十分に明らかになっていない¹⁴⁾。

横紋筋融解症と異なり、運動後急性腎不全における血清CPKや血清ミオグロビンの上昇は、認めないか認めたとしても軽度である。delayed CT、MRIや超音波などの画像検査において、造影剤残存、信号強度やエコー強度がまだらな楔形になることが診断の一助になる。腎組織所見は、尿細管壊死が多い。急性腎不全に伴い血清尿酸値は上昇し正常範囲になっていることが多いため、急性腎不全期には腎性低尿酸血症を見逃しやすい。

運動後急性腎不全の発症機序は、腎臓の血管攣縮の関与が推定されている。すなわち、運動により活性酸素が増加し、腎臓の弓状動脈・葉間動脈が攣縮を起し虚血状態になり、再灌流時に活性酸素による虚血再灌流障害をきたすと

考えられている。腎性低尿酸血症に運動後急性腎不全を合併しやすい理由は、活性酸素のスカベンジャーとして働く尿酸が少ないためであると推定されている。このほかの機序として、腎臓からの尿酸排泄が増加していることによる閉塞性腎障害説が提唱されているが、運動後急性腎不全発症時の腎生検において、尿酸による尿細管閉塞所見がほとんど認められないことから、否定的な意見が多い。以上のように、運動後急性腎不全の発症機序の仮説は出されているものの、現段階では発症機序はまだ明確になっていない。

5. 診断と鑑別診断

血清尿酸値2mg/dL以下の低尿酸血症に加え、 C_{UA} またはFEUAの上昇を認めれば診断できる。典型的な特発性腎性低尿酸血症では、血清尿酸値は1mg/dL以下と低く、尿中尿酸排泄量は700mg/day程度と増加を認める。鑑別診断としては、表1の疾患となるが、特発性腎性低尿酸血症は無症状でほかの検査では異常を認

めないため、診断に苦慮することは少ない。

6. 治療と予後

特に治療は必要としない。運動後急性腎不全の予後は良く、腎機能は1週間から1カ月程度

で回復するが、再発例が多い¹⁵⁾。運動後急性腎不全の予防のために、無酸素運動や脱水を避ける指導が行われている。また、allopurinolの内服が有効だとする論文もあるが、確認されていない。

■ 文 献

- 1) Enomoto A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**: 447-452, 2002.
- 2) Anzai N, 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.
- 3) Matsuo H, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* **83**: 744-751, 2008.
- 4) Hamada T, et al: Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1(URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* **21**: 1157-1162, 2008.
- 5) 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**: 164-173, 2004.
- 6) Iwai N, et al: A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* **66**: 935-944, 2004.
- 7) Taniguchi A, et al: A common mutation in an organic anion transporter gene, SLC22A12, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis Rheum* **52**: 2576-2577, 2005.
- 8) Ichida K, et al: Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* **74**: 243-251, 2008.
- 9) Li S, et al: The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* **3**: e194, 2007.
- 10) Vitart V, et al: SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* **40**: 437-442, 2008.
- 11) Dinour D, et al: Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21**: 64-72, 2010.
- 12) Stiburkova B, et al: Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102**: 430-435, 2011.
- 13) 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.
- 14) 石川 勲: 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢医科大学出版局, 2006.
- 15) Ohta 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.

研究戦略 YAKU学

研究現場から臨床へ

No.46

はじめに

近年の研究の進展により、細胞内外の化合物の移動におけるトランスポーターの重要性が次々と明らかになって

おり、遺伝性疾患の原因遺伝子として知られるものも数多く存在します。薬学分野においては、薬物の体内動態制御を担うトランスポーターに関する研究が有ります

が、私たちは生体膜病に罹患する尿酸・コレステロールなどの内因性物質のトランスポーターに

の最終代謝産物である尿酸は、血清中濃度が高値になると、痛風や尿酸結石を惹起しやすくなる

生活習慣病として知られる高尿酸血症や痛風は、腎臓病や高血圧

尿酸排出トランスポーターABC G2と高尿酸血症・痛風リスク

この実験結果は、遺伝子多型の組み合わせから推測される尿酸排泄活性の低下に伴い、血清尿酸値や痛風発症リスクが上昇することが明らかとなりました

この結果は、尿中への尿酸排泄が低下している一方で、尿中への尿酸排泄は予想以上に亢進していることが明らかとなりました

この結果は、尿中への尿酸排泄が低下している一方で、尿中への尿酸排泄は予想以上に亢進していることが明らかとなりました

この結果は、尿中への尿酸排泄が低下している一方で、尿中への尿酸排泄は予想以上に亢進していることが明らかとなりました

この結果は、尿中への尿酸排泄が低下している一方で、尿中への尿酸排泄は予想以上に亢進していることが明らかとなりました

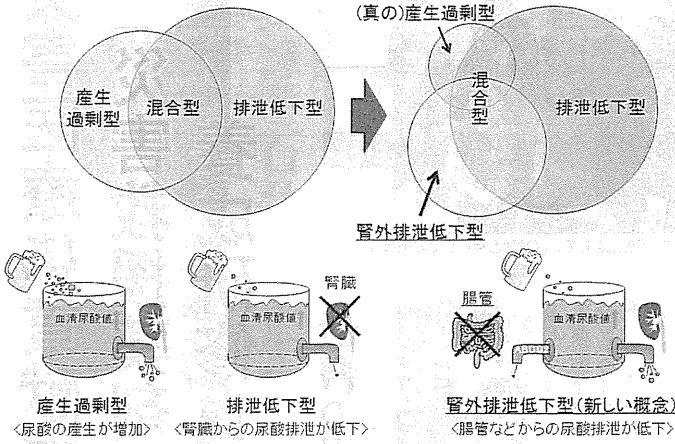
生活習慣病とトランスポーター

存在するものと考えられて

高尿酸血症の病型分類

これまでの考え方

新たな考え方



ノットワイド関連解析(GWAS)などの方法論の進歩により、血清尿酸値と関連する複数の因子が明らかになりました

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

このことは、受動的な細胞膜透過は不可能である尿酸の体内動態制御にはトランスポーターが必須であり、血清尿酸値の個人差の遺伝的背景の多くは、尿酸トランスポーターの遺伝的多様性

ジェネリック薬

FDAの知識 ~不安と期待~

石居昭夫 著

四六判 293頁 定価 2,520円(税込)

FDA(米国食品医薬品局)のジェネリック薬承認システムと申請時に必要な資料、特許証明、生物学的同等性試験データなどについて解説しています

目次: 第1章 ジェネリック承認システムの確立, 第2章 ジェネリック薬の発展, 第3章 審査体制と承認プロセス, 第4章 ANDAに要求される情報とデータ, 第5章 生物学的利用性と生物学的同等性, 第6章 生物学的同等性の統計学的評価, 第7章 医薬品マスターファイル(DMF)の意義, 第8章 ジェネリック薬の効果問題

薬事日報社 書籍のご注文は、オンラインショップ (http://yakuji-shop.jp/) または、書籍注文FAX03-3866-8408まで

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

¹⁾ 東京大学医学部附属病院薬剤部講師/第一副部長 ²⁾ 防衛医科大学校分子生体制御学講座講師 ³⁾ 東京薬科大学病態生理学教室教授

1) 高田龍平 2) 松尾洋孝 3) 市田公美

生 活習慣病の1つとして知られる高尿酸血症や痛風は、贅沢病という言葉が示すように、肥満や高プリン食の摂食過多などの環境要因による部分が大きいと考えられていたが、近年の研究により遺伝的な要因の存在も示唆されていた。

2004年、ヒト第4染色体長腕に未知の痛風病因遺伝子が存在する可能性が報告されたが、候補領域には多くの遺伝子が含まれており、具体的な病因遺伝子は同定されていなかった。そこで、細胞膜上でATP依存的な輸送基質の排出に関わるATP-binding cassette transporter G2(ABCG2)遺伝子がこの領域に存在すること、ABCG2には機能変動を伴う頻度の高い遺伝子多型が存在すること、ABCG2は尿酸を輸送しうると考えられたことなどの理由により、ABCG2に関する検討が進められた。ちなみに、その後のゲノムワイド関連解析(GWAS)においても血清尿酸値の変動に関連する遺伝子としてABCG2は多数報告されている。

日本人におけるABCG2遺伝子多型のアレル頻度は高く、蛋白質発現量が約半分に低下する421C>A(Q141K)は31.9%、終止コドンが生じ機能欠損となる376C>T(Q126X)は2.8%であると報告されている。このうち、Q141Kについては臨床的にもよく研究されて

おり、薬物動態の変動としては、スルファサラジンの消化管吸収の上昇、ロスバスタチンやフルバスタチンの経口投与時の血中濃度時間曲線下面積(area under the blood concentration time curve; AUC)や最高血漿中濃度(peak concentration, maximal drug; Cmax)の上昇が観察されている。このように、薬物トランスポーターABCG2の薬物動態制御因子としての重要性は認識されていたものの、ヒトにおける生理的基質や生理機能については不明であった。

そこで、ABCG2による尿酸輸送について検討するため、ABCG2発現細胞から調製した細胞膜小胞を用いた輸送実験が行われた結果、ABCG2は生理的濃度では飽和しない高容量性・低親和性の尿酸輸送を担うことが明らかとなった。また、遺伝子多型変異体を解析した結果、他の輸送基質と同様、尿酸輸送においてもQ141Kでは機能が半減、Q126Xでは機能が消失することが示された。

次に、ヒト検体を用いた解析を行った結果、ABCG2の遺伝子多型の組み合わせから推測される尿酸輸送活性の低下に伴って、血清尿酸値および痛風発症リスクが上昇することが明らかになった。これらの結果は、ABCG2が生体内における尿酸の体外への排泄に関与していることを示すものであった¹⁾。

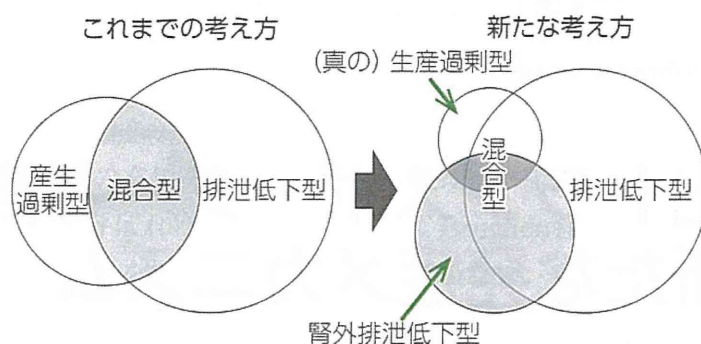


図 高尿酸血症の新たな病態概念

産生過剰型：尿酸の産生が増加，排泄低下型：腎臓からの尿酸排泄が低下，腎外排泄低下型：腸管などからの尿酸排泄が低下（新しい概念）

その後、ABCG2による生体内の尿酸輸送経路，およびABCG2機能低下に伴う高尿酸血症発症のメカニズムを明らかにするため，引き続き研究が進められた。

まず，高尿酸血症患者を対象として，ABCG2の機能低下が腎臓からの尿酸排泄に与える影響について，遺伝子多型情報と尿検体を用いて解析した結果，ABCG2が尿中への尿酸分泌に関与するという大方の予想と異なり，遺伝子多型から推測されるABCG2の機能低下に伴い尿中への尿酸排泄量が増加していた。

続いて，尿酸の体内動態に関してさらなる詳細な検討を行うため，マウスを用いた実験が進められた。マウスAbcg2がヒトABCG2と同様の尿酸輸送能を有することを示した後，マウスには存在するがヒトでは欠損している尿酸分解酵素ウリカーゼ阻害条件下における尿酸動態に関して，野生型マウスとAbcg2ノックアウトマウスの比較がなされた。その結果，Abcg2ノックアウトマウスは野生型マウスと比べ高い血清尿酸値を示すとともに，尿中への尿酸排泄は低下せずむしろ亢進するという，ヒトの結果と一致する傾向が観察された。加えて，腸管への経時的な尿酸排泄を評価した結果，Abcg2ノックアウトマウスでは野生型マウスの半分以下しか腸管内に尿酸が排泄されていないことが見出され，各組織からの排泄量について詳細に比較した結果，Abcg2ノックアウトマウスにおける血清尿

酸値の上昇は，腸管からの尿酸排泄の低下によるものであると考えられた。

さらに，高尿酸血症の病型分類とABCG2遺伝子多型のパターンについて詳細に解析した結果，推測されるABCG2機能が低いほど，従来の病型分類における“産生過剰型”高尿酸血症になりやすいことが明らかとなった。従来の高尿酸血症の病型分類は尿中への尿酸排泄を基準としたものであり，尿中への尿酸排泄が低下している“(尿中)排泄低下型”高尿酸血症の対比として，尿中に尿酸が多く排泄されている場合を“産生過剰型”高尿酸血症としていた。しかしながら，Abcg2ノックアウトマウスの結果を考慮すると，ABCG2の機能低下に伴う高尿酸血症は実際には尿酸の産生過剰ではなく，腎臓以外（腸管）からの尿酸排泄低下によるものであると考えられたことから，新たな分類として“腎外排泄低下型”高尿酸血症が提唱された(図)²⁾。

これらの一連の知見は，個別化医療や予防医学への貢献が待たれるとともに，ABCG2を介した腸管からの尿酸排泄の促進は(尿中)尿酸排泄促進薬が使用できない患者にも有用であると考えられ，創薬への応用も期待される。

● 文献

- 1) Matsuo H, et al : Sci Transl Med 1 : 5ra 11, 2009.
- 2) Ichida K, et al : Nat Commun 3 : 764, 2012.

講演会・学会発表

Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia

H. Matsuo¹, T. Takada², A. Nakayama¹, T. Shimizu³, H. Kasuga², H. Nakashima⁴, T. Nakamura⁵, Y. Takada⁶, Y. Kawamura¹, Y. Utsumi¹, H. Ogata¹, M. Nakamura⁷, Y. Sakurai⁴, T. Hosoya⁸, N. Shinomiya¹, H. Suzuki² & K. Ichida^{7,8}

1) Dept. Integrative Physiol. Bio-Nano Med., National Defense Med. College, Tokorozawa Japan. 2) Dept. Pharm., Univ. Tokyo Hosp., Tokyo Japan. 3) Midorigaoka Hosp., Takatsuki Japan. 4) Dept. Prev. Med. Publ. Health, National Defense Med. College, Tokorozawa Japan. 5) Lab. Math., National Defense Med. College, Tokorozawa Japan. 6) Central Res. Institute, National Defense Med. College, Tokorozawa Japan. 7) Dept. Pathophysiol., Tokyo Univ. Pharm. Life Sci., Tokyo Japan. 8) Dept. Intern. Med., Jikei Univ. School Med., Tokyo Japan.

Summary

ABCG2 is identified as a high-capacity urate exporter and its dysfunction has an association with serum uric acid (SUA) levels and gout/hyperuricemia risk. Hyperuricemia causes gout and kidney stones, and accelerates development of chronic kidney disease. Here we show that decreased extra-renal urate excretion caused by common dysfunctional variants of ABCG2 is a novel common mechanism of hyperuricemia.

Background

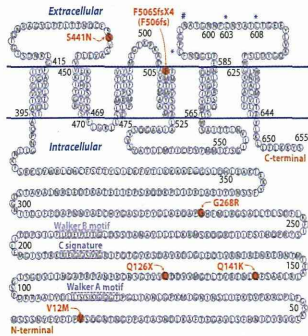


Fig. 1. Topological model of ABCG2.

The topological model of ABCG2 and six nonsynonymous mutation sites (magenta) found in 90 hyperuricemic patients. #, N-linked glycosylation site (N596); *, cysteine residues for disulfide bonds (C592, C603, and C608).

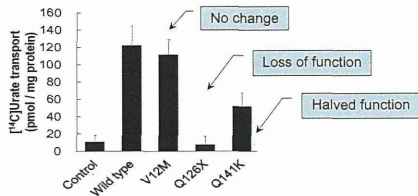


Fig. 2. Urate transport of mutated ABCG2.

Vesicles prepared from HEK293 cells expressing the wild type or variants of ABCG2 were incubated with ¹⁴C-labeled urate with or without ATP. The amount of ¹⁴C-labeled urate was measured after 5 min. Boxes show the differences of transported urate with ATP or without ATP (ie, with AMP). Results are expressed as means ± SD.

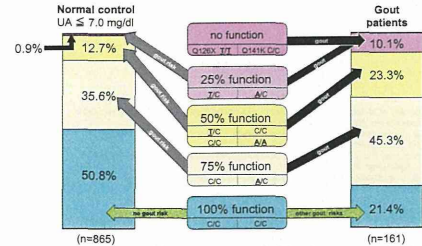


Fig. 3. Relation between ABCG2 transport dysfunction and gout.

Genotype combinations of Q126X and Q141K are divided into several groups based on estimated ABCG2 transport functions. Up to 10.1% of total gout patients have genotype combinations resulting in ≤25% function (n=161), whereas the asymptomatic carriers of these genotype combinations, who would have possible risk of gout, were only 0.9% of the normal population (n = 865).

Physiological urate excretion model (normal serum urate levels)

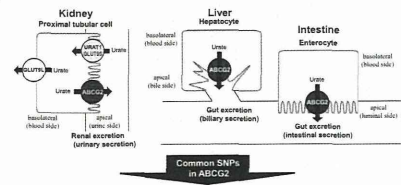


Fig. 4. Proposed model of renal and gut urate excretion in human.

Methods

Examination clinical parameters in 644 male outpatients with hyperuricemia.

We determined ABCG2 genotypes of 644 male outpatients and patients' types of hyperuricemia according to the current classification (Fig.5) with their urine samples. The effects of ABCG2 dysfunction on the urate excretion pathways were also investigated.

Experimental assessment with Abcg2-knockout mice.

We introduced *Abcg2*-knockout mice and estimated the relative contribution of each pathway (urinary, intestinal and biliary excretion) to the total urate excretion.

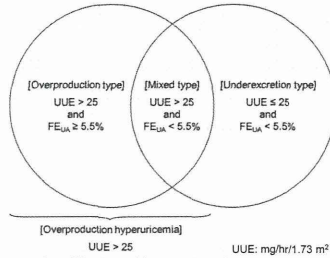


Fig. 5. Current classification of hyperuricemia.

Classification of hyperuricemia is based on urinary urate excretion (UUE) and fractional excretion of urate (FE_{Ua}).

Patients were classified as overproduction hyperuricemia when their UUE was over 25.0 mg/hr/1.73 m² (600 mg/day/1.73 m²).

Results

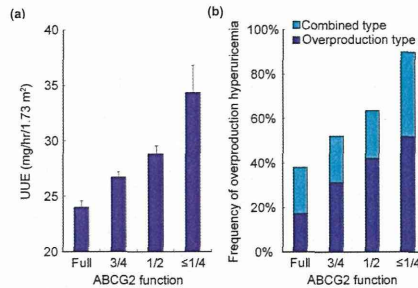


Fig. 6. Increase of urinary urate excretion (UUE) and the frequency of overproduction hyperuricemia by ABCG2 dysfunction.

(a) UUE according to each ABCG2 function among 644 patients with hyperuricemia. (P = 3.60 × 10⁻¹⁹). All bars show mean ± s.e.m. (b) Frequency of "overproduction" hyperuricemia according to each ABCG2 function.

Table 1. Relationship between overproduction hyperuricemia and ABCG2 dysfunction.

| Estimated transport activity | Genotype | N | Frequency of OP hyperuricemia* | RR | 95% CI | P | Adjusted RR† | Adjusted 95% CI† | Adjusted P‡ | | |
|------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|-----|--------|------|--------------|-----------------------|-------------|-----------|-----------------------|
| Q126X (rs7582713) | Q141K (rs229142) | OP hyperuricemia* | Non-OP hyperuricemia* | | | | | | | | |
| 1/4 | X/X | Q/Q | 36 | 3 | 0.897 | 2.36 | 1.86-2.97 | 3.22×10 ⁻³ | 2.30 | 1.31-3.90 | 2.68×10 ⁻³ |
| Function | Q/Q | Q/Q | 96 | 55 | 0.636 | 1.66 | 1.23-2.10 | 8.58×10 ⁻⁴ | 1.79 | 1.25-2.59 | 1.55×10 ⁻³ |
| 2/4 | Q/Q | Q/Q | 160 | 147 | 0.521 | 1.36 | 1.09-1.71 | 4.55×10 ⁻³ | 1.42 | 1.03-2.00 | 0.036 |
| Full | Q/Q | Q/Q | 60 | 97 | 0.382 | 1.00 | | | | | |

Abbreviations: CI, confidence interval; OP, overproduction; RR, risk ratio. *Patients were classified as OP hyperuricemia (OP type and combined type) when their UUE was over 25.0 mg h⁻¹/1.73 m² (600 mg per day/1.73 m²). UUE was normalized for a body surface area of 1.73 m². Other patients were classified as non-OP hyperuricemia. †Using Poisson regression analysis, RR, 95% CI, and P value are adjusted with covariates of body mass index, alcohol intake, and single nucleotide polymorphisms of urate-related genes (rs506338 in *URAT1*, rs11722228 in *GLUT9* and rs12129861 in *PDZK1*).

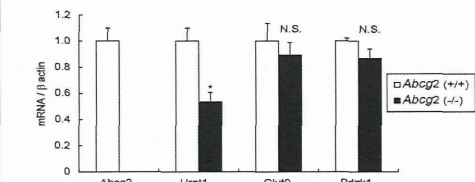


Fig. 7. Quantitative real-time PCR for urate-related genes in kidney of *Abcg2*-knockout mice.

Relative expression levels of *Abcg2*, *Urat1*, *Glut9*, and *Pdzk1* in the kidney of the wild-type and *Abcg2*-knockout mice were determined by the quantitative real-time PCR. Expression level of each gene was normalized by that of *β-actin*. *P = 0.019. N.S., not significant. All bars show means ± s.e.m. P values were obtained by Student's t-test (n=3).

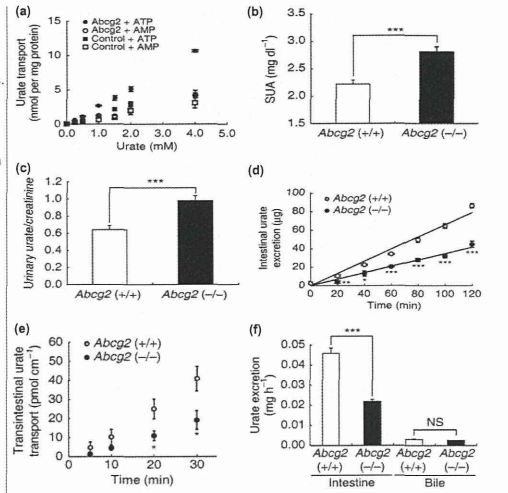


Fig. 8. Urate excretion via *Abcg2* in a mouse model.

(a) Concentration-dependent urate transport via *Abcg2* (n=3). (b-d, f, g) *In vivo* study using *Abcg2*-knockout and wild-type mice. (b) Serum uric acid (SUA) levels (n=19-20). *** P=8.8×10⁻⁶ (c) Urinary excretion of urate (n=10-11). *** P=4.1×10⁻⁴ (d) Time course of intestinal urate excretion (n=4). *** P < 0.001; ** P = 0.0066; * P = 0.021. (e) Transintestinal urate transport (n=3-4). (f) Urate excretion in intestine and bile (n=3-4). *** P=3.6×10⁻⁴ (g) Relative contribution of urinary, intestinal and biliary urate excretion pathways.

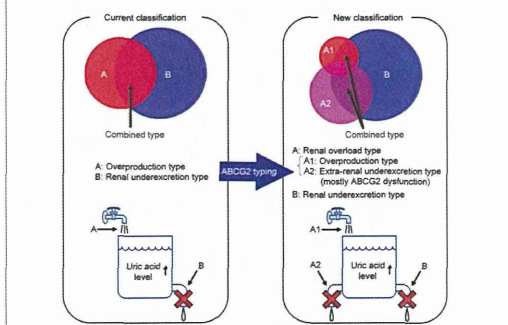


Fig. 9. Pathophysiological model and proposed new classification of hyperuricemia.

Hyperuricemia is currently classified into urate "overproduction type" (A), "renal underexcretion type" (B), and combined type. Taking extra-renal urate excretion into account, we propose a testable model by which "overproduction type" be renamed "renal overload type" (A), consisting of two subtypes, genuine "overproduction" (A1) and "extra-renal underexcretion" (A2).

Reference

1. A. Enomoto, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417, 447-452 (2002).
2. H. Matsuo, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC24A9* cause renal hyperuricemia. *Am J Hum Genet* 83, 744-751 (2008).
3. C. Kondo, et al. Functional analysis of SNPs variants of *BCRP/ABCG2*. *Pharm Res* 21, 1895-1903 (2004).
4. M. Mailleparat, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res* 61, 3458-3464 (2001).
5. M. Hult, et al. The breast cancer resistance protein transporter *ABCG2* is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int* 73, 220-225 (2008).
6. D. A. Sica, A. Scholwerth. Elements of normal renal structure and function: Renal handling of organic anions and cations. In *Brenner and Rector's The Kidney*, B. M. Brenner, Ed. (Saunders, Philadelphia, ed. 7), pp. 645-649 (2004).
7. O. M. Woodward, et al. Identification of a urate transporter, *ABCG2*, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106, 10338-10342 (2009).
8. H. Matsuo, T. Takada, K. Ichida, 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).
9. S. L. Wallace, et al. Preliminary criteria for the classification of the chronic arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20, 895-900 (1977).
10. R. L. Wortmann, in *Harrison's Principles of Internal Medicine* (eds Anthony S. Fauci et al.) 2444-2449 (McGraw-Hill, 2008).
11. The guideline revising committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism in *Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout* (ed. The guideline revising committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism) 60-72 (Medical Review, 2010).
12. A. Hosomi, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter *BCRP/ABCG2*. *PLoS One* 7(2):e30456 (2012).
13. K. Ichida, H. Matsuo, T. Takada, A. Nakayama, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3:764 (2012).

痛風病因遺伝子ABCG2の変異と血清尿酸値との関連

中山昌喜¹, 松尾洋幸¹, 及川雄二^{2,3}, 高田雄三⁴, 中島宏⁵, 中村好宏⁶, 井上寛規¹, 森厚嘉⁷,
内藤真理子⁸, 菱田朝陽⁹, 若井建志⁹, 丹羽和紀², 櫻井裕³, 浜島信之⁸, 四ノ宮成祥¹

- 1) 防衛医科大学校分子生体制御学 2) 東邦大学理学部生物学科血液生物学 3) 東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部
4) 防衛医科大学校共同利用研究施設 5) 防衛医科大学校衛生学公衆衛生学
6) 防衛医科大学校数学研究室 7) 聖隷予防検診センター 8) 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学

背景

我々はこれまでに、遺伝子ABCG2は尿酸排泄輸送体をコードし、その機能低下型変異であるQ141K(rs2231142)は、血清尿酸値を上昇させることを報告した。また、機能消失型変異であるQ126X(rs72552713)との組み合わせにより、ABCG2の排泄機能が推定でき、機能の低下により痛風発症のリスクを最大で25.8倍上昇させることも報告した。

しかし、2変異の組み合わせにより推定されるABCG2機能の低下と血清尿酸値との関係は、これまで不明であった。

本研究では、健康診断受検者を対象として、ABCG2の排泄機能と尿酸値の関係を中心に遺伝学的解析を行った。

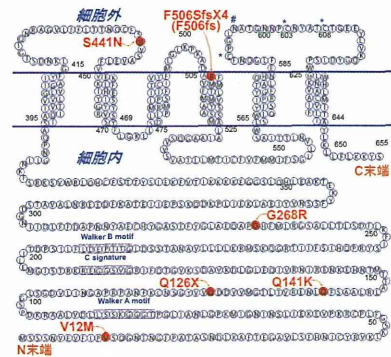


Fig. 1. ABCG2の膜トポロジーモデル

ABCG2の膜トポロジーモデルと、高尿酸血症症例で見つかった6つのアミノ酸置換に伴う遺伝子変異の位置を示す。このうち、頻度の高い変異V12M, Q126X, Q141Kにおいて解析を行った。#, N結合型糖鎖結合部位(N596); *, 二硫黄結合の形成に必要なシステイン残基(C592, C603, C608)。

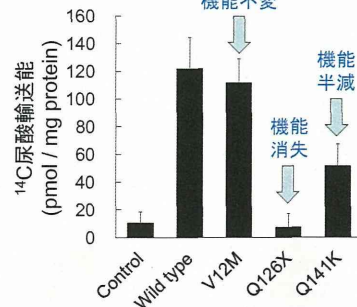


Fig. 2. ABCG2を介したATP依存性尿酸輸送能

ABCG2の野生型または3つの変異体を発現させたHEK293細胞から得られた膜小胞を、ATP(もしくはAMP)存在下で、¹⁴Cで標識した尿酸とともに5分間インキュベーションし、膜小胞に取り込まれた¹⁴C尿酸の量を測定することにより、尿酸輸送能を評価した。結果はATP存在時とATP非存在時(AMP存在時)の尿酸輸送能の差分平均値±標準偏差で表示している。

| ABCG2 輸送能 | 遺伝子型 | 被験者数 | P値 | OR* | 95% CI* |
|-----------|------|------|--------------------------|------|-----------|
| 機能1/4以下 | T/T | 16 | 3.39 × 10 ⁻²¹ | 25.8 | 10.3-64.6 |
| | C/C | 8 | | | |
| | A/C | 8 | | | |
| 機能1/2 | T/C | 37 | 2.23 × 10 ⁻⁹ | 4.34 | 2.61-7.24 |
| | C/C | 110 | | | |
| | A/A | 37 | | | |
| 機能3/4 | C/C | 72 | 2.29 × 10 ⁻⁷ | 3.02 | 1.96-4.65 |
| | A/C | 308 | | | |
| | C/C | 34 | | | |
| 機能正常 | C/C | 439 | 1.00 | | |

Table 1. ABCG2機能低下と痛風の発症リスク
OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.
オッズ比は非リスク遺伝子型(機能正常の遺伝子型)の組み合わせ(Q126XのC/CとQ141KのC/C)と比較して得られた。Q126XとQ141Kのリスクアレルを下線で示す。

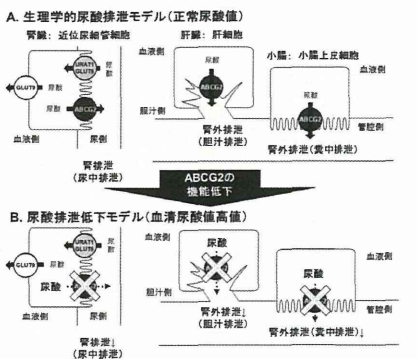


Fig. 3. ABCG2によるヒト腎臓及び腸管からの尿酸排泄機構
ABCG2は腎近位尿管細胞及び肝・小腸上皮細胞の管腔側に発現していることから、尿酸の腎排泄及び腸管排泄という生理学的役割を担っていることが示唆されている。高頻度のSNPによりABCG2の排泄機能が低下することで尿酸排泄量が顕著に減少し血清尿酸値が上昇し、痛風の発症につながると考えられる。

方法

痛風と高尿酸血症の既往のない、35~69歳の健康診断受検者4954名(男性3348名、女性1606名)を対象とした。ABCG2の2つの変異(Q126X及びQ141K)の遺伝子型はHigh Resolution Melting (HRM)法により決定した。

この2変異の組み合わせからABCG2の排泄機能を推定した。平均値の検定には分散分析を用いた。

結果

Q141Kにおいて、CC型は2494人、CA型は2021人、AA型は435人であった。また、血清尿酸値の平均値と標準偏差はそれぞれ5.44±0.03 mg/dl, 5.66±0.03 mg/dl, 5.79±0.07 mg/dlであった(P = 1.24 × 10⁻⁹)。

同様に、Q126Xにおいて、CC型は4708人、CT型は242人、TT型は0人であった。また、前二者の血清尿酸値の平均値と標準偏差はそれぞれ5.55±0.02 mg/dl, 5.78±0.09 mg/dlであった(P = 0.01, Student's t-test)。

推定されたABCG2の排泄機能は、機能低下のないタイプが2327人、機能3/4のタイプが1943人、機能1/2のタイプが601人、機能1/4以下のタイプが76人であり、約半数(53%)に何らかのABCG2機能の低下を認めた。血清尿酸値の平均値と標準偏差はそれぞれ5.42±0.03 mg/dl, 5.64±0.03 mg/dl, 5.76±0.06, 5.99±0.16 mg/dlであった(P = 6.98 × 10⁻¹¹)。

男女とも、機能低下に伴い、血清尿酸値の上昇が認められた。

| | 男性 (%) | 女性 (%) | total (%) |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Total | 3348 (100) | 1606 (100) | 4954 (100) |
| 年齢 | | | |
| 35 - 39 | 263 (7.9) | 191 (11.9) | 454 (9.2) |
| 40 - 44 | 431 (12.9) | 205 (12.8) | 636 (12.8) |
| 45 - 49 | 535 (16.0) | 291 (18.1) | 826 (16.7) |
| 50 - 54 | 575 (17.2) | 297 (18.5) | 872 (17.6) |
| 55 - 59 | 760 (22.7) | 332 (20.7) | 1092 (22.0) |
| 60 - 65 | 472 (14.1) | 186 (11.6) | 658 (13.3) |
| 65 - 70 | 312 (9.3) | 104 (6.5) | 416 (8.4) |
| BMI | | | |
| <18.5 | 91 (2.7) | 154 (9.6) | 245 (4.9) |
| 18.5 - 25 | 2395 (71.5) | 1194 (74.3) | 3589 (72.4) |
| 25 - 30 | 780 (23.3) | 230 (14.3) | 1010 (20.4) |
| 30 - 35 | 77 (2.3) | 27 (1.7) | 104 (2.1) |
| 35 - 40 | 3 (0.9) | 1 (0.1) | 4 (0.1) |
| 40 - 45 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 45 - 50 | 1 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.0) |
| 不明 | 1 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.0) |

Table 2. 健診受検者の年齢及びBMIの分布
BMI = body mass index (kg / m²).

| genotype | Male | | | Female | | | Total | | | |
|----------|------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|
| | SUA | ANOVA | N (%) | SUA | ANOVA | N (%) | SUA | ANOVA | N (%) | |
| Q126X | C/C | 6.08 ± 0.02 | * | 3183 (95.1) | 4.43 ± 0.03 | * | 1525 (95.1) | 5.55 ± 0.02 | ** | 4708 (95.1) |
| | C/T | 6.31 ± 0.10 | | 164 (4.9) | 4.67 ± 0.11 | | 78 (4.9) | 5.78 ± 0.09 | | 242 (4.9) |
| | T/T | - | | 0 (0) | - | | 0 (0) | - | | 0 (0) |
| Q141K | C/C | 5.95 ± 0.03 | *** | 1694 (50.6) | 4.36 ± 0.03 | ** | 800 (49.9) | 5.44 ± 0.03 | *** | 2494 (50.4) |
| | C/A | 6.21 ± 0.03 | | 1358 (40.6) | 4.53 ± 0.04 | | 663 (41.4) | 5.66 ± 0.03 | | 2021 (40.8) |
| | A/A | 6.38 ± 0.07 | | 295 (8.8) | 4.52 ± 0.09 | | 140 (8.7) | 5.78 ± 0.07 | | 435 (8.8) |

| 尿酸排泄能 | Male | | | Female | | | Total | | |
|---------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|------------|-------------|-------|-------------|
| | SUA | ANOVA | N (%) | SUA | ANOVA | N (%) | SUA | ANOVA | N (%) |
| 機能正常 | 5.93 ± 0.03 | *** | 1582 (47.3) | 4.34 ± 0.03 | *** | 745 (46.5) | 5.42 ± 0.03 | *** | 2327 (47.0) |
| 機能3/4 | 6.19 ± 0.03 | | 1305 (39.0) | 4.52 ± 0.04 | | 638 (39.9) | 5.64 ± 0.03 | | 1943 (39.3) |
| 機能1/2 | 6.34 ± 0.06 | | 407 (12.2) | 4.54 ± 0.08 | | 194 (12.1) | 5.76 ± 0.06 | | 601 (12.1) |
| 機能1/4以下 | 6.50 ± 0.16 | | 52 (1.6) | 4.88 ± 0.21 | | 24 (1.5) | 5.99 ± 0.16 | | 76 (1.5) |
| total | 6.09 ± 0.02 | | 3346 (100) | 4.44 ± 0.02 | | 1601 (100) | 5.56 ± 0.02 | | 4947 (100) |

Table 3. ABCG2の2変異のgenotypeと尿酸排泄機能における血清尿酸値(SUA)の変化
Q126XとQ141Kのリスクアレルを下線で示す。Q126XとQ141Kのそれぞれのminor allele frequencyは0.0244と0.292であった。
ABCG2の機能低下は全体の約半数(53%)に認められた。結果は平均値±標準偏差で表示している。* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001

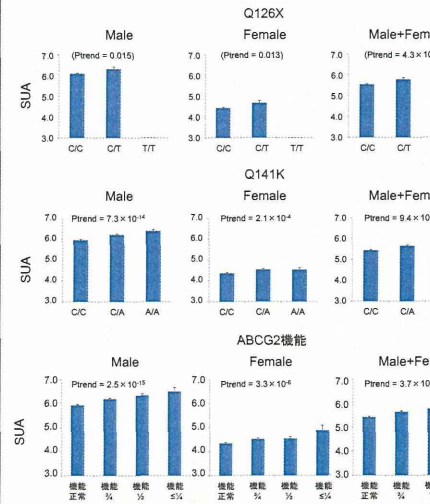


Fig. 4. ABCG2の2変異の遺伝子型と尿酸排泄機能ごとの血清尿酸値の変化

トレンド検定(P for trend; P-trend)により、Q126XおよびQ141Kの両方で血清尿酸値の有意な上昇が認められた。さらに、これらの2つの変異の組み合わせにより評価したABCG2の排泄機能の観点からも、ABCG2の機能低下が血清尿酸値を有意に低下させることが初めて示された。

これらの知見に加えて、ABCG2の機能低下が日本人の健診受検者の半数以上に認められることから、ABCG2の変異解析は痛風と高尿酸血症を対象とするゲノムワイド医療において、重要な役割を担うと考えられる。

考察

これまで報告していたQ141Kに加え、機能消失型変異であるQ126Xも血清尿酸値を有意に上昇させることが示された。さらに、これらの2つの変異の組み合わせにより評価したABCG2の排泄機能の観点からも、ABCG2の機能低下が血清尿酸値を有意に低下させることが初めて示された。

これらの知見に加えて、ABCG2の機能低下が日本人の健診受検者の半数以上に認められることから、ABCG2の変異解析は痛風と高尿酸血症を対象とするゲノムワイド医療において、重要な役割を担うと考えられる。

文献

- Enomoto, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417, 447-452 (2002).
- Li, S. Sanna, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet.* 3, e184 (2007).
- A. Dong, et al. SLCO2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat. Genet.* 40, 430-436 (2008).
- V. Vitari, et al. Meta-analysis of a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat. Genet.* 40, 437-442 (2008).
- H. Matsuo, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLCO2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* 83, 744-751 (2008).
- S. Cheng, et al. Genome-wide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 498-503 (2004).
- C. Kondo, et al. Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharm. Res.* 21, 1895-1903 (2004).
- K. Maekawa, et al. Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokin.* 21, 109-121 (2006).
- A. Delighan, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Lancet* 372, 1953-1961 (2008).
- M. Kozl, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.* 5, e1000504 (2009).
- Y. Kamatani, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat. Genet.* 42, 210-215 (2010).
- Q. Yang, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 3, 523-530 (2010).
- M. Mallepaard, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res.* 61, 3435-3444 (2001).
- M. Huls, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int.* 73, 220-225 (2008).
- D. A. Sica, A. Schoolwerth. Elements of normal renal structure and function: Renal handling of organic anions and cations. In: Brenner and Rector's The Kidney, B. M. Brenner, Ed. (Saunders, Philadelphia, ed. 7), pp. 645-649 (2004).
- H. Matsuo, T. Takada, 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).
- O. M. Woodward, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 10338-10342 (2009).
- 日本疫学会. Annual Review 2010. 御手洗啓也, 東原真二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克 (中外医学社, 東京), pp. 9-20 (2010).
- 松尾洋幸, 高田雄三, 市田公典, 中村好宏, 鈴木大輔, 四ノ宮成祥, 森厚嘉, 内藤真理子, 菱田朝陽, 若井建志, 丹羽和紀, 櫻井裕, 浜島信之. *医学雑誌* 28, 1285-1289 (2010).

謝辞

本研究に参加された方々に感謝いたします。本研究にご協力いただいた阿部淳子、岡田千沙、勝田菜穂子、森本由起、清水聖子、並木理恵子、浅賀葉美、岩本智子、藤井安宇美、石森和隆、里中亮太、河村優輔、内海由貴、寺重輝、千葉俊周の他の方々には、ご協力に感謝いたします。

本研究は文科省科研費(22689021)、武田科学振興財団、及び痛風財団の助成を受けたものである。

腎性低尿酸血症の実態把握調査について (第1報)

○中山昌喜¹⁾、松尾洋孝¹⁾、市田公美^{2,3)}、
高田龍平⁴⁾、岡田千沙¹⁾、清水聖子¹⁾、
千葉俊周¹⁾、崎山真幸¹⁾、細谷龍男³⁾、四ノ宮成祥¹⁾

1)防衛医大 分子生体制御学講座、2)東京薬科大 病態生理学教室
3) 慈恵医大 腎臓・高血圧内科学、4)東大附属病院 薬剤部

2013/2/14 第46回日本痛風・核酸代謝学会総会(東京)

背景

腎性低尿酸血症 (Renal Hypouricemia (RHUC); MIM 220150)

腎における尿酸再吸収の低下

→ 血清尿酸値低下

合併症 (運動後急性腎不全, 尿管結石)

(Kikuchi, *et al. Clin Nephrol.* 2000)

URAT1/SLC22A12 → RHUC type 1

低尿酸血症の原因遺伝子

血清尿酸値を調節する

(Enomoto, *et al. Nature* 2002)

GLUT9/SLC2A9 → RHUC type 2

Genome-wide association studyに

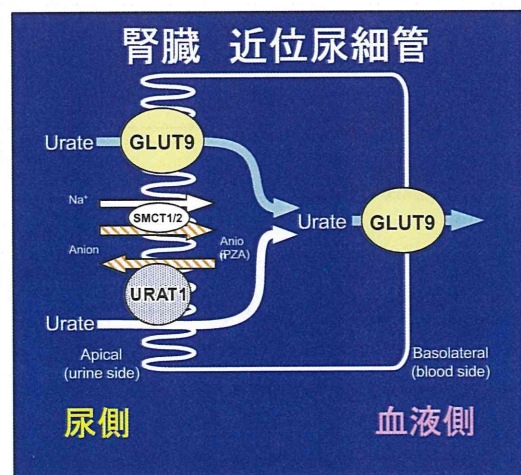
おいて血清尿酸値と強い相関

(Döring, *et al. Nat. Genet.* 2008;

Vitart, *et al. Nat. Genet.* 2008)

?????

→ RHUC type 3?



問題点：正確な実態が不明

RHUCは**自覚症状無し**

- 重篤な合併症 (運動後急性腎不全, 尿管結石)を契機に発見
- 健診などで偶然発見

RHUCそのものの**存在が知られていない**

- 高尿酸血症と比べ稀な疾患

RHUC3型の存在？

- 原因遺伝子の探索

→「厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
: **腎性低尿酸血症の全国的実態把握**」研究班として、

「**RHUCの実態把握を目的とした第1次調査**」
及び「**健診における頻度解析**」を行った。

症例収集とアンケート調査

腎性低尿酸血症 (血清尿酸値 ≤ 2.0 mg/dL)
の患者の有無について、○をつけてください。

あり (_____ 例) ・ **なし**

上記「あり」のうち、

- ・**運動後急性腎不全の合併** (_____ 例)
- ・**尿路結石の合併** (_____ 例)

上記の他、血清尿酸値 $2.1 \sim 3.0$ mg/dl の症例
で、上記の合併症を認めた患者の有無

あり (_____ 例) ・ **なし**

記載医ご氏名 _____

貴施設及び _____

診療科名 _____

貴施設ご住所 〒 _____

お電話番号 _____

Eメールアドレス _____

ご協力ありがとうございました。

低尿酸血症症例の抽出

・**アンケート調査**: 日本痛風・核酸代謝学会
会員で主に医療機関に勤務する医師

・**健診結果からの抽出**

静岡県浜松地区: 5,005例