

結果

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。

アンケート調査

- ・回答率: 38.5% (330件中127件)
- ・SUA ≤ 2.0 mg/dl: 208例
うち運動後急性腎不全合併: 6.3% (13例)
尿路結石合併: 5.3% (11例)
- ・その他所見
 - ・臨床医の認知度の低さ
 - ・健診サンプルによる実態調査の必要性
 - ・他の研究グループ等との協力体制

健診結果からの抽出(全5,005例)

- SUA ≤ 2.0 mg/dl: 9例 (0.18%)
- $2.1 \sim 3.0$ mg/dl: 117例 (2.3%)

現在...

- ・回答のあった施設へ協力を依頼 & RHUC3型の探索
→ 臨床情報解析並びに遺伝子解析を進める
- ・健診サンプル
→ さらに例数を増やしての調査が有用
- ・他の研究グループなど
→ 協力態勢をとりつつ、さらなる症例の集積をめざす

ABCG2の機能低下による腎外の尿酸排泄低下 : 高尿酸血症の症例解析と動物モデル解析

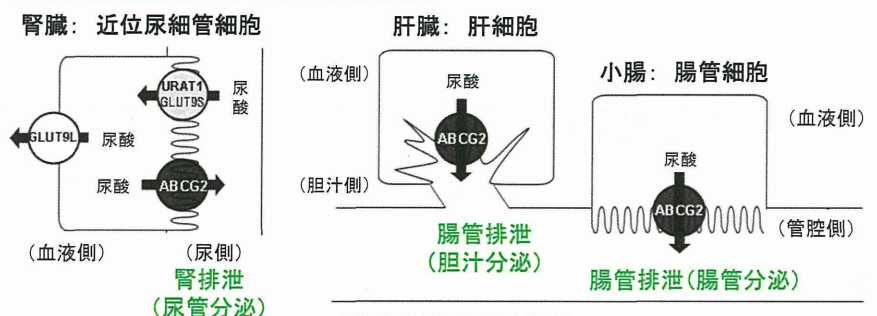
○松尾洋孝¹⁾、高田龍平²⁾、中山昌喜¹⁾、清水徹³⁾、
高田雄三⁴⁾、井上寛規¹⁾、岡田千沙¹⁾、中村真希子⁵⁾、
細山田真⁶⁾、四ノ宮成祥¹⁾、細谷龍男⁷⁾、市田公美^{5,7)}

- 1)防衛医大 分子生体制御学講座、2)東大附属病院 薬剤部、3)みどりヶ丘病院、
4)防衛医大 共同利用研究施設、5)東京薬科大 病態生理学教室、
6)帝京大 薬学部人体機能形態学、7) 慈恵医大 腎臓・高血圧内科学

2013/2/14 第46回日本痛風・核酸代謝学会総会(東京)

背景1-1: 尿酸排泄モデル

生理的尿酸排泄モデル(正常尿酸値)



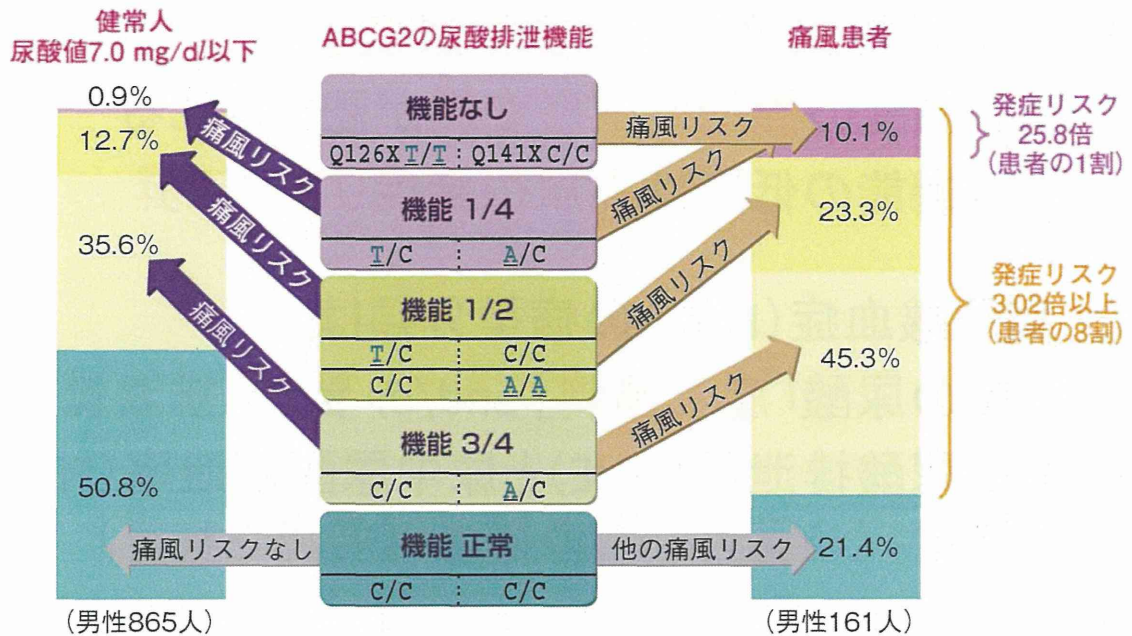
ABCG2の
高頻度SNP

尿酸排泄低下モデル(血清尿酸値高値)



Matsuo, et al. *Sci Transl Med*, 2009.

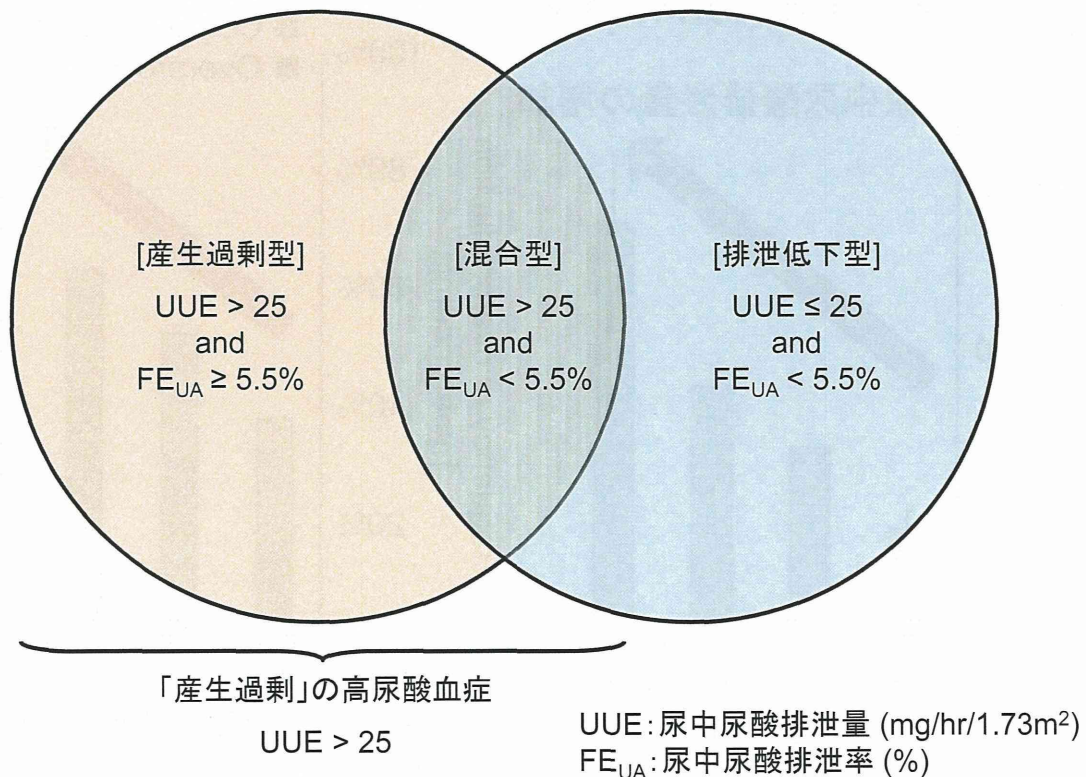
背景1-2: ABCG2機能の低下と痛風リスク



ABCG2変異⇒尿酸排泄機能の低下⇒痛風リスク上昇

Matsuo, Takada, Ichida, et al. *Sci Transl Med*, 2009.

背景2: 高尿酸血症 (HUA) の病型分類

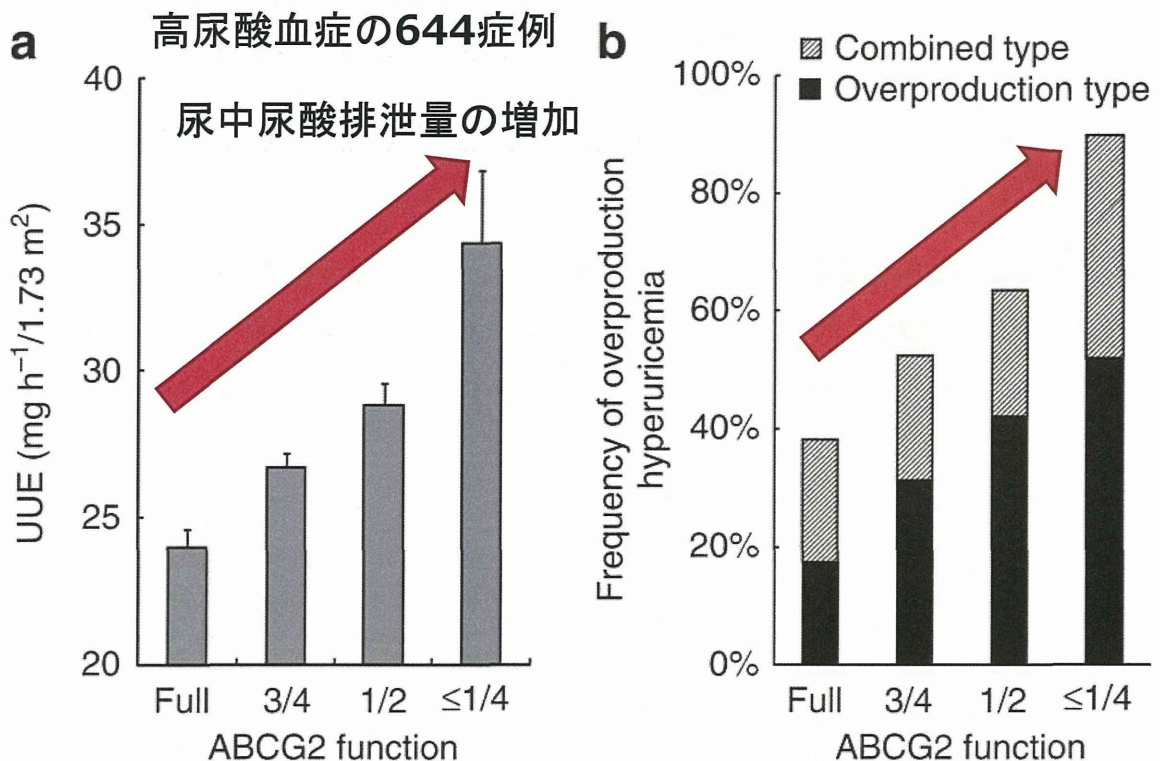


背景まとめ + 疑問

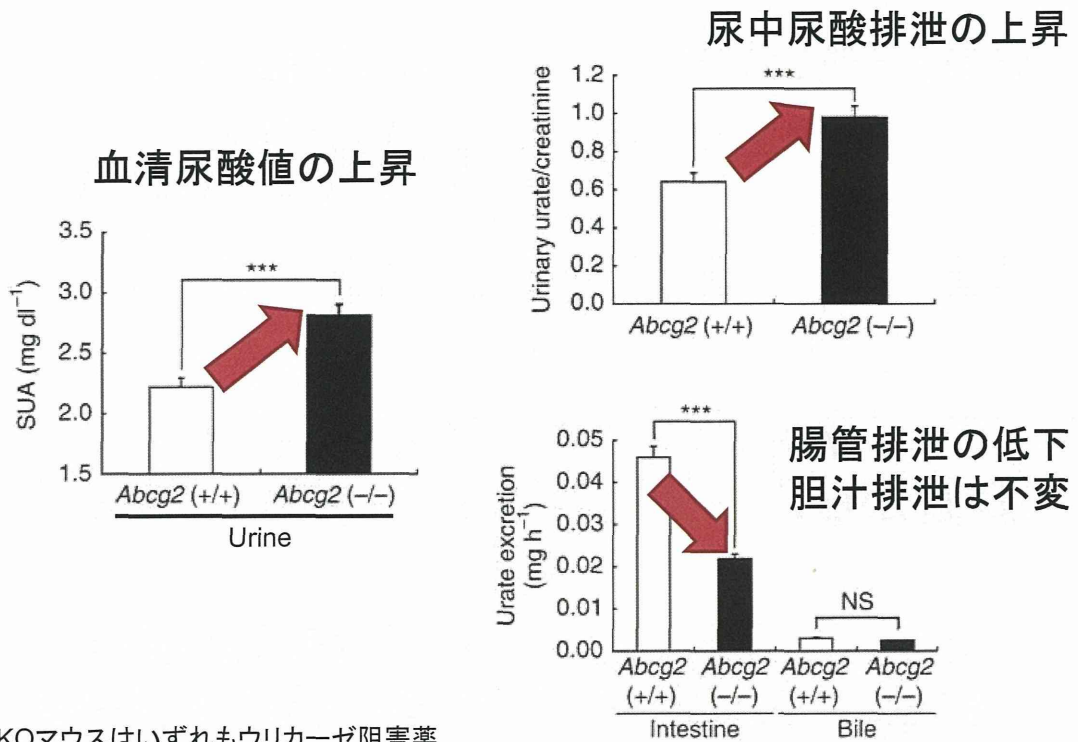
1. 高容量性尿酸排泄輸送体遺伝子 $ABCG2$ で・・・
 - 高い頻度の機能低下型変異が認められる
 - 排泄機能の低下は痛風の発症リスク上昇
2. 高尿酸血症 (HUA) の病型分類は・・・
 - 肝臓の尿酸「**産生過剰**」 and/or 腎の「**排泄低下**」
 - 尿中尿酸排泄量 (UUE) と尿中尿酸排泄率 (FE_{UA}) で規定 (→腎外からの排泄は考慮されず)

ABCG2の排泄機能低下によるHUAの発症
⇒腎の排泄低下によるもの？

ABCG2の機能低下はUUEと「産生過剰」のHUAを増加



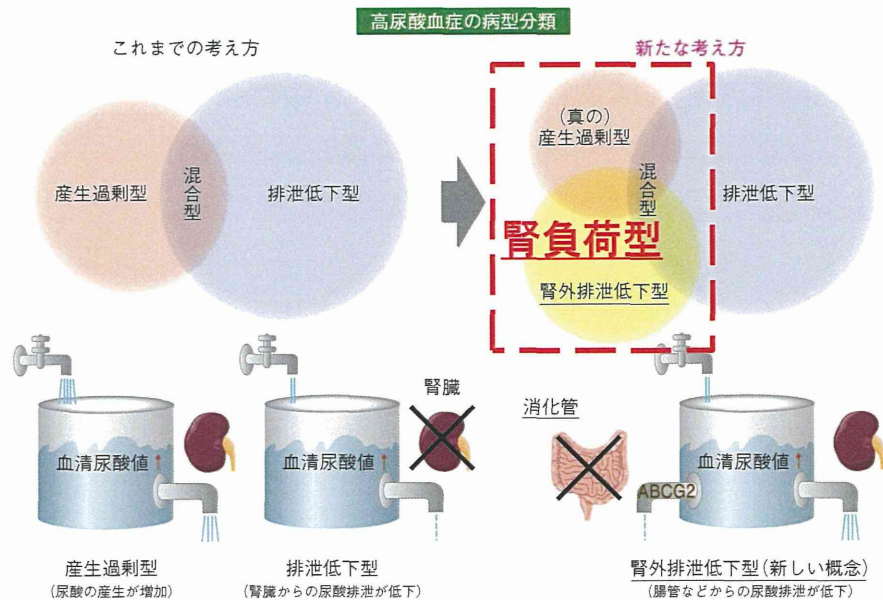
KOマウスで腸管排泄の低下を伴う尿酸値上昇



(KOマウスはいずれもウリカーゼ阻害薬であるオキソニン酸で処理)

Ichida, Matsuo, et al. *Nat Commun*, 2012.

高尿酸血症の新しい病型概念



(従来の) 産生過剰型

⇒ 腎負荷型 = (真の) 産生過剰型 + 腎外排泄低下型

Ichida, Matsuo, et al. *Nat Commun*, 2012.

まとめ

痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子 $ABCG2$ の
機能低下型変異の患者解析



尿酸排泄量 及び「産生過剰」タイプの増加



KOマウスでも同様の所見 +
腸管からの尿酸排泄低下 (= 腎外排泄低下)



$ABCG2$ の機能低下に基づく高尿酸血症の
病態解明と新たな病型「腎負荷型」の提唱

Ichida, Matsuo, et al. *Nat Commun*, 2012.

腎性低尿酸血症の全国の実態把握

平成 24 年度 総括研究報告書

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究代表者 四ノ宮 成祥

発行所 〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2 防衛医科大学校分子生体制御学講座 四ノ宮 成祥

電話：04-2995-1482 FAX：04-2996-5187

発行日 平成 25（2013）年 5 月

製本 株式会社わかば
