

する遺伝子の検討が行われ、多くの遺伝子が報告された⁸⁾⁻¹³⁾¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。そのなかで、最も血清尿酸値と関連性があると報告されたのは、*SLC2A9*のSNPsであった。

最初の報告者であるLiらは、イタリアの2つのコホート調査の集団で検討し、*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0.289mg/dLと0.311mg/dLずつ低下し、女性では0.359mg/dLと0.490mg/dLずつ低下したと述べている⁸⁾(図4)。欧州の集団や他の人種を対象とした検討でも同様の結果を得ており、多くの論文により*SLC2A9*のSNPsの1つのアレルごとに血清尿酸値は0.2~0.5mg/dL変動していることが報告されている。これらの報告のなかの多くのSNPs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である可能性なども考えられる。McArdleらは、アーミッシュを対象としたGWASにおいて、最も血清尿酸値と関連が認められたのはrs10489070で、*SLC2A9*の位置とわずかに離れた位置のSNPであったとの結果を得た。さらに彼らは検討し、非同義置換を引き起こすSNP, rs16890979(Val253Ile)がrs10489070と連鎖し、非同義置換を起こす*SLC2A9*の4つのSNPsのうち、これのみがマイナーアレルが増えるごとに血清尿酸値が0.47mg/dL低下したと報告した¹¹⁾。このことから、このrs16890979(Val253Ile)が血清尿酸値に直接影響を及ぼしているSNPであると指摘している。すべての集団で同じSNPが血清尿酸値に影響を及ぼしているとは限らないが、同様の機序が働いていると考えられている。

日本人においては、rs16890979(Val253Ile)のマイナーアレル頻度は0.006と著しく低く、このSNPが血清尿酸値へ影響を直接及ぼしている*SLC2A9*のSNP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¹⁷⁾¹⁹⁾。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¹⁷⁾。また、血清尿酸値に影響を及ぼすことが明らかになっ

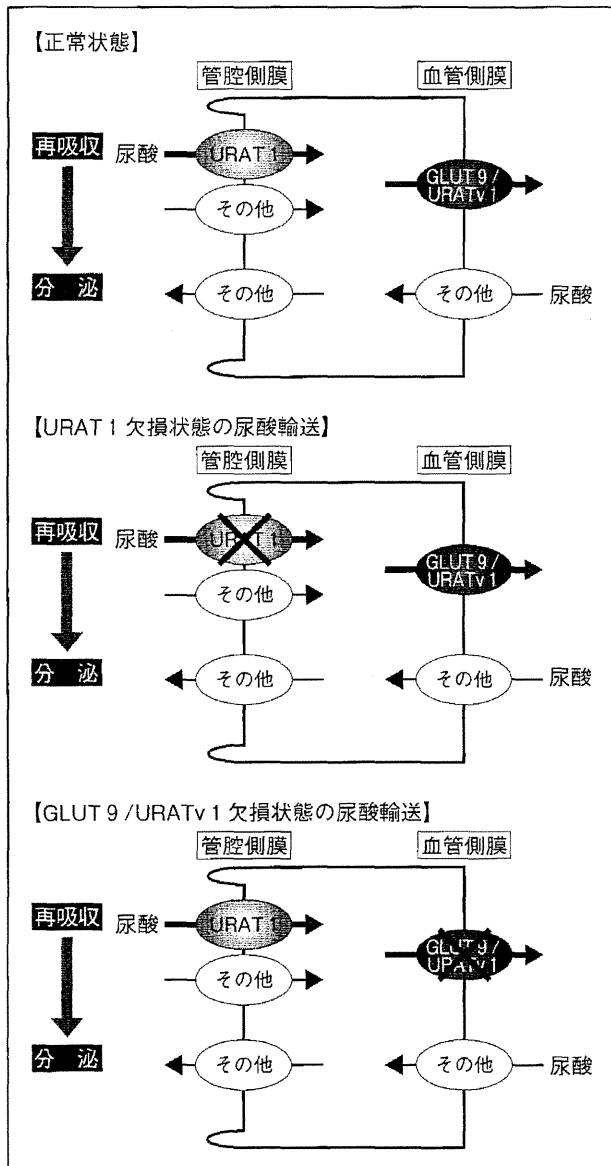


図3. URAT1とGLUT9/URATv1欠損による尿酸輸送の違い
 簡略化のため、URAT1およびGLUT9/URATv1以外のトランスポーターは、1つのトランスポーターで表した。

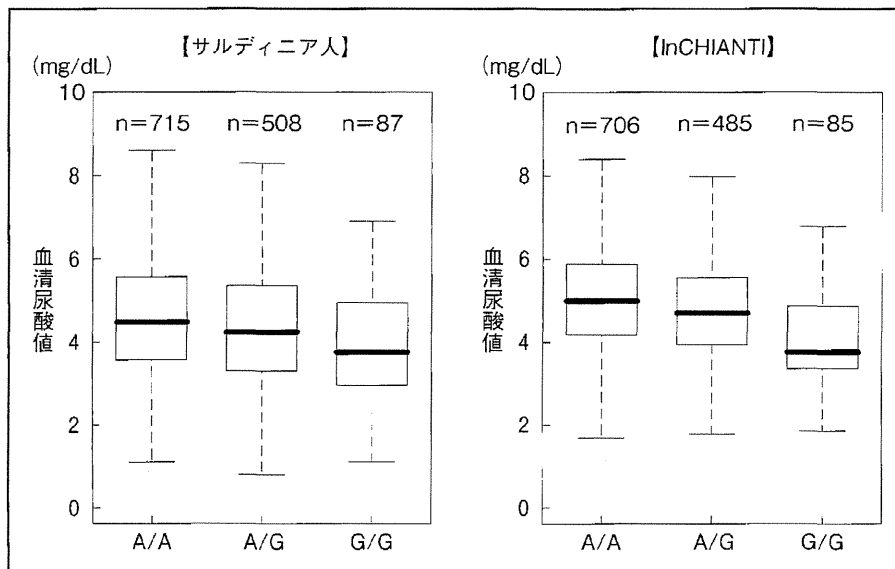


図4. サルディニア人のコホート研究とInCHIANTIコホート研究におけるrs6855911遺伝子型と血清尿酸値の関係(ボックスプロット)

ボックスプロットは、血清尿酸値(mg/dL)の最小値、第1四分位数、中央値、第3四分位数、第3四分位数+1.5×四分位範囲で表示。

(文献8)より改変・引用)

ているSNPsであるrs72552713とrs121907892(*ABCG2*のGln126Xと*SLC22A12*のTrp258X)の影響を除外した報告もされている¹⁹⁾。その報告では、前述の2つのSNPsのマイナーアレルをもたない男性3,082人と女性1,453人につき、*SLC2A9*のSNP、rs11722228と血清尿酸値との関係を検討している。その結果、男性の血清尿酸値は、CCでは6.10mg/dL、CTで6.25mg/dL、TTで6.45mg/dLで、同様に女性ではそれぞれ4.34mg/dL、4.59mg/dL、4.87mg/dLであり、既知の報告と同様の傾向であった。

以上のように、日本人を含む多くの民族において、GLUT9/URATv1をコードする*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SNPsによりGLUT9/URATv1の尿酸輸送能が変化し、尿酸排泄能全体に影響を及ぼし、血清尿酸値に差が認められると考えられる。最近では、*SLC2A9*や*ABCG2*などの高尿酸血症・痛風の疾患感受性遺伝子に民族差が認められることがわかってきている。それぞれの地域における高尿酸血症・痛風を理解するためには、アジ

アの民族の形成過程を考慮し、疾患感受性遺伝子の情報を収集することが重要と思われる。

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) 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
- 3) Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, et al : A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive *SLC22A12* in Japanese. *Kidney Int* 66 : 935-944, 2004
- 4) 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* 52 : 2576-2577, 2005
- 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) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) Döring A, Gieger C, Mehta D, et al : SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* **40** : 430-436, 2008
 - 10) Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al : Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease : Serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet* **82** : 139-149, 2008
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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* **372** : 1953-1961, 2008
 - 14) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al : Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* **21** : 64-72, 2010
 - 15) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I : Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* **102** : 430-435, 2011
 - 16) Zemunik T, Boban M, Lauc G, et al : Genome-wide association study of biochemical traits in Korcula Island, Croatia. *Croat Med J* **50** : 23-33, 2009
 - 17) 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
 - 18) Charles BA, Shriner D, Doumatey A, et al : A genome-wide association study of serum uric acid in African Americans. *BMC Med Genomics* **4** : 17, 2011
 - 19) Hamajima N, Okada R, Kawai S, et al : Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population. *Mol Genet Metab*, 2011 (Epub ahead of print)

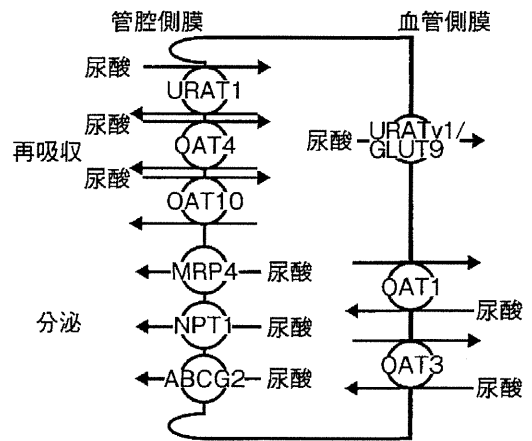
腎における尿酸トランスポーター

市田公美

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おり、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。血中の蛋白と結合していない尿酸は、腎臓の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、最終的には糸球体で濾過された尿酸の 6~10% が尿中に排泄される。現在までに機能などが明確になっている尿酸トランスポーターを図 1 に示す。

尿酸の再吸収に主に関与しているトランスポーターは、管腔側膜の URAT1 (urate transporter 1) と血管側膜の GLUT9 (glucose transporter 9) (後に voltage-driven urate efflux transporter ; URATv1 の呼称が提案された) である。この 2 つのトランスポーターのそれぞれの欠損により、尿酸排泄が亢進して腎性低尿酸血症を来す。URAT1 は、尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンやプロベネシドの作用点になっており、乳酸などを交換基質としている¹⁾。URATv1/GLUT9 は、全ゲノム関連解析により URATv1/GLUT9 をコードしている遺伝子 *SLC2A9* が血清尿酸値と関連があることが報告され^{2,3)}、後に尿酸を輸送することが明らかになった⁴⁻⁶⁾。

尿酸分泌に関与するトランスポーターのなかで、血清尿酸値との関連が明確に示されているのは、管腔側膜の ABCG2 [ATP-binding cassette (ABC) subfamily G member 2] である。ABCG2 は、小腸、肝臓、腎尿細管などの頂側膜に発現し、生理的な尿酸濃度の範囲において高容量性の尿酸輸送能を示す⁷⁾。ABCG2 の 2 つの一塩基多型、Q126X と Q141K の日本人のアレル頻度は、それぞれ 2.8% および 31.9% と高頻度に認められ⁸⁾、Q126X に



MRP ; multidrug resistance-associated protein, NPT ; sodium-dependent phosphate transporter, OAT ; organic anion transporter

図 1 腎臓の近位尿細管における尿酸トランスポーター

より ABCG2 の機能が消失し、Q141K により機能が半分に低下する⁷⁾。これらの ABCG2 の機能低下は痛風や高尿酸血症の発症リスクを著しく上昇させる^{7,9)}。

..... 文 献

- 1) Enomoto A, et al : *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.
- 2) Li S, et al : *PLoS Genet* 2007 ; 3 : e194.
- 3) Döring A, et al : *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-436.
- 4) Anzai N, et al : *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 26834-26838.
- 5) Matsuo H, et al : *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 744-751.
- 6) Dinour D, et al : *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
- 7) Matsuo H, et al : *Sci Transl Med* 2009 ; 1 : 5ra11.
- 8) Maekawa K, et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006 ; 21 : 109-121.
- 9) Woodward OM, et al : *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 ; 106 : 10338-10342.

Renal Urate Transporters. Kimiyoshi Ichida : Department of Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences. 東京薬科大学教授 (病態生理学)

特集：尿細管疾患の臨床

遺伝性低尿酸血症

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、主に腎臓から尿中へ排泄される。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、このうち尿酸産生量より排泄能のほうが、血清尿酸値の決定に大きく関与していることが明らかになっている。この尿酸排泄に関与しているのが、尿酸を輸送するトランスポーターであるが、近年までその実体は不明のままであった。

遺伝性低尿酸血症には、産生低下型低尿酸血症と排泄亢進型低尿酸血症があり、後者に属する腎性低尿酸血症が日常遭遇する遺伝性低尿酸血症のほとんどを占めている(図1)。腎性低尿酸血症は、他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し、低尿酸血症を示す疾患である。腎性低尿酸血症の原因として尿酸トランスポーターの異常が想定されていたが、無症状と考えられていたことと尿酸トランスポーター研究が進んでいなかったことにより、疾患への理解は十分ではなかった。2002年に尿酸の再吸収に働くトランスポーター urate

transporter 1 (URAT1)が同定され、このトランスポーターの欠損により腎性低尿酸血症を発症することが明らかになった¹⁾。この報告を契機に、尿酸を輸送するトランスポーターが多く報告されるようになった。さらに最近、全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS)により血清尿酸値と関連を示す遺伝子の検討がなされ、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 glucose transporter 9 (GLUT9/URATv1)が、URAT1と同様に腎性低尿酸血症の原因遺伝子であることが明らかになった²⁾。また、抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与することが知られていた ATP-binding cassette, subfamily G, member 2 (ABCG2)が尿酸トランスポーターであり、その機能低下により高尿酸血症をきたすことも明らかになるなどの、尿酸輸送研究における注目すべき進展がみられた^{3,4)}。

本稿では、現在までに明らかになった尿酸トランスポーターと腎性低尿酸血症の関係につき概説する。

腎臓における尿酸の動態と尿酸トランスポーター

1日に約700 mgの尿酸が体外に排泄され、その尿酸の約7割が腎臓から、残りは主に消化管から排泄される。血液中の尿酸の約90%は蛋白と結合せず遊離しており、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じた尿酸の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。これらのトランスポーターのなかで、尿酸の再吸収に働くトランスポーターの欠損により、腎性低尿酸血症が起こる可能性が高いと考えられる。

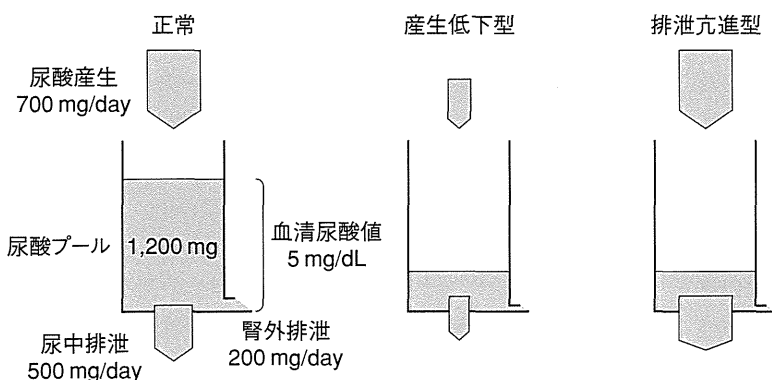


図1 低尿酸血症の病型

有機酸トランスポーターである organic anion transporter 1(OAT1)の相同体の検索から、2002年にURAT1が同定された¹⁾。URAT1は近位尿細管の管腔側膜に発現し、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、尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンやプロベネシドの作用点になっている¹⁾。URAT1の欠損による腎性低尿酸血症では、尿酸クリアランス CUAが著しく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と推定される。

GLUT9/URATv1は、GWASにより血清尿酸値と関連を示す遺伝子として報告された^{2,5~7)}。GLUT9/URATv1は基底側膜に発現し、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(後に、その電位依存性の尿酸輸送からURATv1の呼称が提案された)として同定されていた。GLUT9/URATv1が尿酸を輸送することはVitartらによって報告され、後にAnzaiらにより詳細な検討が行われた^{8,9)}。その後、この欠損により腎性低尿酸血症を発症することと、その血清尿酸値がURAT1の欠損と同程度の低い値を示すことが報告されたことから、GLUT9/URATv1が基底側膜において尿酸再吸収の方向に中心的に働いていることが証明された^{10,11)}。なお、このトランスポーターにはアイソフォームがあり、*in vitro*では管腔側膜に発現すると報告されているが、詳細は明らかになっていない¹²⁾。

その他の、現在までに報告された尿酸トランスポーターを図2に示す。このほかに、monocarboxylic acid transporter 9(MCT9)が1塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)により血清尿酸値に影響を及ぼすことが、GWASにより報告されている^{7,10,13~16)}。

腎性低尿酸血症

1. 疫学

明確な低尿酸血症の基準はなく、低尿酸血症の診断のための血清尿酸値の下限は、報告者により1.5から4 mg/dLまで幅がある。しかし、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くなっている。

腎性低尿酸血症と診断するためには、尿中尿酸排泄量やCUAを測定する必要があるため、疫学研究では低尿酸血症としての報告が多い。しかし、わが国で日常遭遇する無症状の低尿酸血症は、腎性低尿酸血症がそのほとんどを占めている。一般に女性の血清尿酸値は男性よりも2 mg/dL程度低いいため、女性の低尿酸血症の頻度のほうが男性より少し高い傾向にある。低尿酸血症の頻度は、男性0.14~

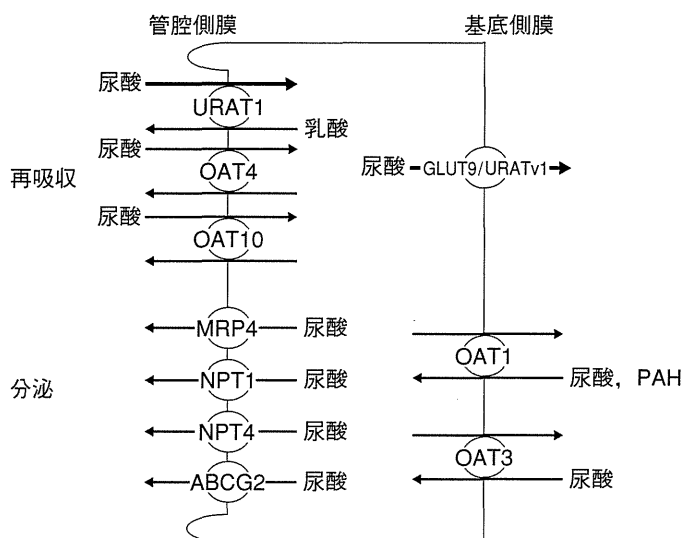


図2 尿酸トランスポーター
PAH: パラアミノ馬尿酸

0.22%, 女性で0.25~0.40%と報告されている¹⁷⁾。また、症例報告数が日本人やユダヤ人に多いことから、人種差があることが推定されていた。

2. 遺伝子異常

腎性低尿酸血症の原因遺伝子として、URAT1をコードしている遺伝子 *SLC22A12* と GLUT9/URATv1 をコードしている *SLC2A9* が報告されている。腎性低尿酸血症の原因遺伝子として *SLC2A9* が同定されたことにより、*SLC22A12* 変異によるものが腎性低尿酸血症1型 (RHUC1, renal hypouricemia type 1, OMIM 220150), *SLC2A9* 変異によるものが腎性低尿酸血症2型 (RHUC2, renal hypouricemia type 2, OMIM 612076) と分類されるようになった。URAT1の欠損により、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することから、URAT1は管腔側膜で尿酸再吸収の中心的な役割を担い、血清尿酸値を規定する重要なトランスポーターであることが示されている。日本人の腎性低尿酸血症の80~90%に遺伝子 *SLC22A12* の変異が認められる。日本人の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¹⁸⁾。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^{19,20)}、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。韓国における G774A 変異のアレル頻度は1.10%と報告されており²¹⁾、日本にその変異が渡っ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²²⁾。

最近、GLUT9/URATv1 の欠損により腎性低尿酸血症を引き起こすことが報告された^{10,11)}。報告数は多くはないが、GLUT9/URATv1 の欠損による低尿酸血症は URAT1 欠損と同程度の血清尿酸値であることから、GLUT9/URATv1 が基底側膜において尿酸の再吸収に重要な働きをしていることが明らかである。しかし、わが国における GLUT9/URATv1 欠損による腎性低尿酸血症の頻度は、URAT1 に比し著しく少ない。

3. 臨床症状

常染色体劣性遺伝形式をとることが多い。現在まで、原因遺伝子 *SLC22A12* と *SLC2A9* の違いによる臨床的差異は報告されていない。典型的な腎性低尿酸血症では、血清尿酸値は 1 mg/dL 以下と低く、尿中尿酸排泄量は 700 mg/day 程度と増加を認める。C_{UA}は、70 mL/min 程度まで上昇していることが多い。しかし、低尿酸血症自体による明らかな臨床症状は認めない。尿酸は活性酸素のスカベンジャーとして働くなど、生体内におけるいくつかの作用が報告されている。しかし、現在まで腎性低尿酸血症による臨床的影響は報告されていない。

合併症として、尿路結石や運動後急性腎不全の発症率が高い。尿路結石は、腎性低尿酸血症患者の 7~10%程度に認められる¹⁸⁾。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。

運動後急性腎不全は、健常者においても発症する可能性があるが、運動後急性腎不全の約半数は基礎疾患として腎性低尿酸血症を認める²³⁾。したがって、腎性低尿酸血症の患者数と健常者の数を考慮に入れると、腎性低尿酸血症における運動後急性腎不全の発症率は著しく高く、詳細に問診をすると、腎性低尿酸血症患者の 10%近くに疑わしい症状の経験または既往を認める。また、ヘテロ接合型の原因遺伝子の欠損でも、運動後急性腎不全を認めることがあるので注意が必要である¹⁸⁾。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い。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 NSAID 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は明らかになっていない²⁴⁾。

典型的な症状は、運動して数時間後からの腰背部痛、嘔気、嘔吐、乏尿である。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。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²⁵⁾。

前述の画像検査の所見から、発症機序として腎臓の血管攣縮が原因であると推定されている。運動により活性酸素が増加して腎臓の弓状動脈・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。最近の報告では、運動により酸化ストレスが増加するとき、腎性低尿酸血症では、biological antioxidant potential (生体抗酸化力) がさらに低下しているとの報告もされている²⁶⁾。

おわりに

腎性低尿酸血症は重篤な疾患ではなく、運動を活発に行うことの多い若年者を中心に運動後急性腎不全が散見されるが、その短期予後は悪くない。しかし、知らない間に運動後急性腎不全を繰り返した場合の長期予後は明らかにならなならず、しかもその発症機序は、詳細に解明されたとは言えない。

腎性低尿酸血症は、日本人に多い疾患である。したがって、わが国を中心に本疾患および合併症の臨床や機序が解明され、本疾患の原因となる遺伝子変異を持つ人に対する的確な指導や治療が行えるようになることが望まれる。

利益相反：申告すべきものなし

文献

1. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.
2. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet* 2007 ; 3 : e194.
3. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, Boerwinkle E, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10338-10342.

4. 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* 2009 ; 1 : 5ra11.
5. Doring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430-436.
6. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, Wiedmann S, et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e1948.
7. McArdle PF, Parsa A, Chang YP, Weir MR, et al. Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order amish. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2874-2881.
8. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 437-442.
9. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 26834-26838.
10. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008 ; 83 : 744-751.
11. Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64-72.
12. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9) : alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 16229-16236.
13. van der Harst P, Bakker SJ, de Boer RA, Wolffenbuttel BH, et al. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 387-395.
14. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function : the J-SHIPP Suita study. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 279-286.
15. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, et al. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1232-1234.
16. Polasek O, Jeronic I, Mulic R, Klismanic Z, et al. Common variants in SLC17A3 gene affect intra-personal variation in serum uric acid levels in longitudinal time series. *Croat Med J* 2010 ; 51 : 32-39.
17. 田部 晃. 低尿酸血症の病態についての研究. *慈恵医大誌* 1996 ; 111 : 821-839.
18. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, 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 : 164-173.
19. Iwai N, Mino Y, Hosoyamada M, Tago N, et al. A high prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 935-944.
20. Taniguchi A, Urano W, Yamanaka M, Yamanaka H, 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 : 2576-2577.
21. Lee JH, Choi HJ, Lee BH, Kang HK, et al. Prevalence of hypouricaemia and SLC22A12 mutations in healthy Korean subjects. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 661-666.
22. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, Kamitsuji S, et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008 ; 74 : 243-251.
23. Ishikawa I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after an aerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia. *Nephron* 2002 ; 91 : 559-570.
24. 石川 勲. 運動後急性腎不全(ALPE). 金沢 : 金沢医科大学出版局, 2006.
25. Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, et al. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia : results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1447-1453.
26. Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, et al. Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 869-871.



話 題

尿酸トランスポーター*

市 田 公 美**

Key Words : renal hypouricemia, URAT1, GLUT9/URATv1, ABCG2

はじめに

尿酸は、プリン体の最終代謝産物であり、主に腎臓から尿中へ排泄される。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。高尿酸血症は、尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型と両者をあわせ持った混合型に分類される。この中で、尿酸排泄低下型と混合型、すなわち尿酸排泄低下型を示す高尿酸血症が90%近くを占めている。さらに多少の尿酸産生過剰状態が存在しても、尿酸の排泄能の低下がなければ高尿酸血症をきたしにくいことが知られている。このように腎臓における尿酸輸送能が血清尿酸値を大きく規定する因子であり、腎臓において尿酸は再吸収と分泌が尿細管で行われている。これらの輸送のためには、尿酸が尿細管細胞の管腔側膜と血管側膜を通過する必要があり、それは尿酸を輸送する尿酸トランスポーターにより行われている。この尿酸トランスポーターが、腎臓における尿酸排泄能を考える上で重要であることは明らかである。それにもかかわらず、これらの尿酸トランスポーターについては、最近まで詳細は明らかにされていなかった。2002年になり、尿酸の再吸収に働くトランスポーターurate transporter 1(URAT1)が同定され、さらにこのトランスポーター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た¹⁾。この報告を

契機に尿酸トランスポーターの同定が報告されるようになり、徐々に尿酸輸送に関する知見が集積されつつある。さらに最近、全ゲノム関連解析(GWAS)により、血清尿酸値の変動に影響を与える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。その中で、当初グルコーストランスポーターのファミリーとして同定されたglucose transporter 9 (GLUT9)/URATv1や抗癌剤輸送ポンプで抗癌剤耐性に関与することが知られていたATP-binding cassette, sub-family G, member 2(ABCG2)が、尿酸トランスポーターであることが明らかになるなどの注目すべき進展がみられた。本稿では、現在までに明らかになった尿酸トランスポーターにつき概説する。

腎臓における尿酸動態

腎臓における尿酸の動態のモデルとして、長い間 4 component modelと呼ばれる仮説が広く支持されてきた。この仮説では、血漿中の尿酸の約90%は蛋白と結合せず遊離しており、その遊離した尿酸は、①糸球体を自由に通過、②近位尿細管でほとんどが再吸収される、③その後、糸球体を通過した量の約50%にあたる尿酸が分泌される、④さらに再度、約40%が再吸収(分泌後再吸収)され、最終的に糸球体濾過量の約10%の尿酸が尿中に排泄される(図1)。この仮説は、ヒト以外の種に対するストップフロー法、マイ

* Urate transporters.

** Kimiyoshi ICHIDA, M.D.: 東京薬科大学薬学部病態生理学教室[〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1]; Department of Pathophysiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Tokyo 192-0392, JAPAN

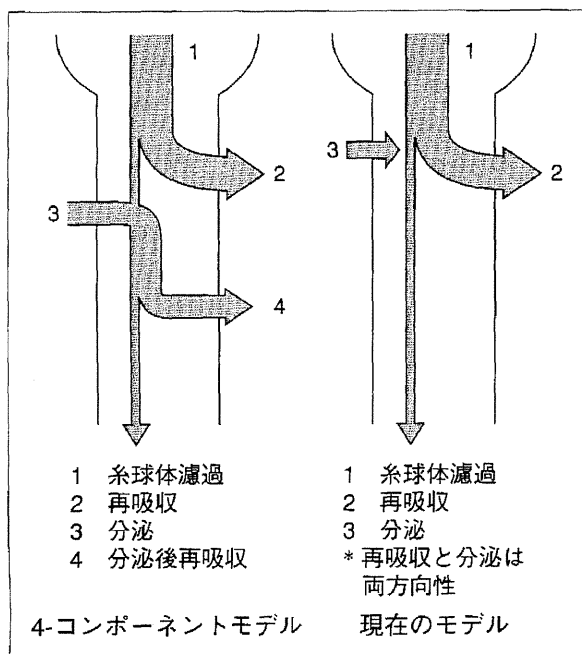


図1 腎臓における尿酸動態のモデル

クロパンクチャー法などによる実験結果と抗結核薬pyrazinamide (PZ)が持つ尿酸排泄抑制作用が近位尿細管での尿酸の分泌を阻害することにより発現することを前提としたクリアランススタディーの結果解釈をもとに導かれた。すなわち、PZを前投与してからprobenecid (PB)を投与するとPZがPBの尿酸排泄促進作用を阻害する現象が観察されていた。この現象は、PZが作用する部位より遠位側にPBの作用する再吸収部位が存在すれば説明しやすいため、分泌後再吸収の概念が生まれた。PZの尿酸排泄抑制作用は、尿酸再吸収の亢進または尿酸分泌の阻害の2つの可能性が考えられるが、十分な検証がされないままPZの作用は尿酸分泌の抑制によると考えられ、4 component modelが構築された。

その後1985年になり、イヌの近位尿細管の刷子縁のvesicleを用いた実験で、PZは尿酸の再吸収を促進することにより、尿酸の排泄を低下させることが明らかにされた²⁾。しかし、その後このPZの作用機序に関する研究があまり行われなかったため、根強く4 component modelが支持されてきた。現在、尿細管で再吸収されたPZの代謝産物であるpyrazine carboxylic acidがURAT1を介して尿酸が再吸収される際に分泌され、尿酸再吸収を促進すると考えられている。したがって糸球体を自由に通過した後、尿細管において

尿酸の再吸収と分泌が両方向性に行われ、その後の尿酸の分泌後再吸収の存在は明らかではない。そして、これらの尿酸輸送に複数のトランスポーターが関与していることが実証されている。

尿酸を輸送するトランスポーター

尿酸を輸送するトランスポーターの分子として、human urate transporter (UAT), type I sodium-dependent inorganic phosphate transporter 1 (NPT1), organic anion transporter 1 (OAT1), OAT 3, URAT1, GLUT9/URATv1やABCG2などが報告されている^{1)3)~5)}(図2)。これらの中で、UATが最も早くクローニングされたが、現在UATが尿酸トランスポーターである十分な研究結果は得られていない。

1. 尿酸の再吸収に働くトランスポーター

(1) URAT1 (SLC22A12)

有機アニオントランスポーター(OAT)ファミリーを同定する作業において、URAT1はクローニングされた。URAT1をコードする遺伝子SLC22A12は、OAT4をコードするSLC22A6と相同性を持ち、近傍に存在することから、OATファミリーとして同定され、基質特異性などが調べられた。近位尿細管の管腔側膜に存在し、尿酸/アニオン交換輸送体であり、生体内では乳酸などを交換基質として、尿酸の再吸収に働く。URAT1の欠損により尿への尿酸排泄が亢進し血清尿酸値が低値を示す腎性低尿酸血症を発症する¹⁾。URAT1の尿酸輸送のKmは371±28μMで、URAT1に親和性を示す基質として、乳酸、ニコチン酸、ケトン体、PBやbenzbromarone (BB)、そしてpyrazine carboxylic acidなどがあり、尿酸排泄促進薬であるPBやBBの作用点がURAT1であることが明らかになった。また、URAT1の欠損により血清尿酸値1 mg/dl以下となる著しい腎性低尿酸血症を呈することから、生体内で尿細管の管腔側膜における尿酸再吸収の中心的な役割を担っていることが明らかになっている¹⁾⁶⁾。

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腎性低尿酸血症である。腎性低尿酸血症の責任遺伝子として、本遺伝子とGLUT9/URATv1が同定されている¹⁾⁷⁾⁸⁾。URAT1の遺伝子

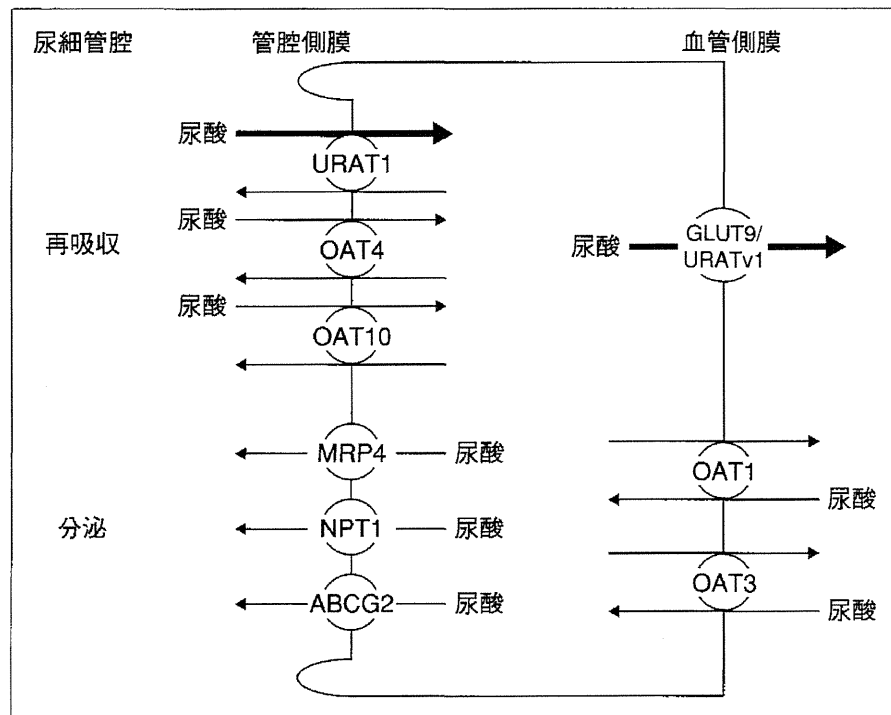


図2 尿管における尿酸トランスポーター

表1 GWASにより報告されている尿酸関連遺伝子

1. *SLC22A12* (URAT1)
2. *SLC2A9* (GLUT9)
3. *ABCG2* (breast cancer resistance protein ; BCRP)
4. *SLC22A11* (OAT4)
5. *SLC17A1* (NPT1), *SLC17A3* (NPT4) と *SLC17A4*
6. *PDZK1* (PDZ domain containing 1)
7. *SLC16A9* (MCT9)
8. *LRRC16A* (CARMIL)
9. *GKKRP* (glucokinase regulatory protein)
10. *LRP2* (lipoprotein receptor related protein-2, megalin)

変異の中で、日本人ではナンセンス変異G774Aが最も多く⁶⁾、健常者におけるアレル頻度は2.3～2.37%と高率である⁹⁾。他の人種に比較して、日本人の腎性低尿酸血症の報告が著しく多いのは、アジア大陸においてG774A変異が起り、日本にわたってくる際に創始者効果により日本人にURAT1のG774Aが多くなったためである¹⁰⁾。

(2) GLUT9/URATv1 (*SLC2A9*)

2007～2008年にかけてGWASにより血清尿酸値の変動に関連がある遺伝子として、グルコーストランスポーターに分類されていたGLUT9をコードしている遺伝子*SLC2A9*が報告された^{11)～13)}。なお、後にその輸送特性からGLUT9はURATv1との呼称も提案されたため、本稿ではGLUT9/URATv1

と表記する。その後、GWASにより多くの遺伝子が血清尿酸値の変動に関連があるとして報告された(表1)。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験によるGLUT9/URATv1による尿酸輸送活性は、Vitartら、CaulfieldらやAnzaiらのそれぞれの実験系で、Km値890 μ M, 981 μ M, 365 \pm 42 μ Mと報告されている⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。当初、主な輸送基質である可能性が想定されていたグルコースやフルクトースなどは、現在あまりGLUT9/URATv1を介しては輸送されないと考えられている⁷⁾¹⁴⁾。また、BBがGLUT9/URATv1による尿酸輸送を抑制することが示されている⁷⁾¹⁴⁾。この抑制は、URAT1を介した尿酸輸送に対するBBの抑制ほどではない。しかし、URAT1完全欠損によ

る腎性低尿酸血症症例に対するBB投与により、有意差はないもののBBによる尿酸排泄促進効果が多少認められている¹⁵⁾。したがって、臨床上BBにはGLUT9/URATv1を作用点とした尿酸排泄促進作用もわずかにあるのかもしれない。さらに、GLUT9/URATv1の欠損が腎性低尿酸血症の原因となること、しかも完全欠損による腎性低尿酸血症は、URAT1完全欠損と同様に、血清尿酸値1.0mg/dl以下となることが報告された。これにより、血管側膜においてGLUT9/URATv1は尿酸の再吸収方向への輸送に重要な働きをしていることが証明された⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。GLUT9/URATv1完全欠損による腎性低尿酸血症では、まだ例数は少ないものの尿中尿酸排泄率(C_{UA}/C_{Cr})が1.9程度とURAT1完全欠損によるものよりも著しく高い¹⁶⁾¹⁷⁾。これは尿細管管腔側膜にはURAT1以外にも尿酸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以外には尿酸トランスポーターが想定されていないという、現在考えられている近位尿細管における尿酸トランスポーターによる輸送モデルが実態に近いことを示していると思われる。なお、GLUT9/URATv1にはアイソフォームが存在し管腔側膜に発現しているが、管腔側膜におけるGLUT9/URATv1を介した尿酸輸送の方向は明らかになっていない。

(3) OAT4 (*SLC22A11*) と OAT10 (*SLC22A13*)

OAT4は腎臓と胎盤に発現しており、エストロン硫酸などの有機酸を輸送する。腎臓では近位尿細管の管腔側膜に発現し、尿酸を輸送することが報告され、尿酸再吸収に働いていると考えられていたが、生体内における尿酸輸送にどの程度関与しているか不明であった¹⁸⁾。近年、GWASにより血清尿酸値に関連するトランスポーターとして、OAT4も指摘されていることから、ある程度生体内において腎臓における尿酸輸送に寄与していることが実証された¹⁹⁾²⁰⁾。

OAT10は腎臓の管腔側膜に強く発現しているトランスポーターで、基質が同定されていなかったhuman organic cation transporter like 3 (hORCTL3)の基質の検討により、ニコチン酸を輸送する有機アニオントランスポーターであることが判明し、OAT10と命名された。同時に、尿酸も輸送することが確認されたが低親和性の

尿酸トランスポーターであると報告された²¹⁾。生体内における尿酸輸送への寄与に関しては、これからの検討が必要である。

2. 尿酸分泌に働くトランスポーター

(1) ABCG2

ATP結合カセット(ATP-binding cassette)と呼ばれる共通配列を有し、ATPを利用して物質の能動輸送を行うABCトランスポーターは、細胞の内から外へ物質を汲み出す排泄ポンプとして働く。ABCトランスポーターであるABCG2の遺伝子は、当初breast cancer resistance protein (BCRP)として薬剤耐性の乳癌細胞からクローニングされ、小腸、肝臓、腎尿細管などの頂側膜に発現し、有機アニオン系化合物の排泄を行う。このABCG2が痛風の発症に関連していることが同時に2つのグループから報告された²²⁾²³⁾。第4染色体長腕に痛風に関連遺伝子の候補領域の存在が報告され、ABCG2は候補領域内にあったことから痛風に関連遺伝子の可能性につき解析が始まっていた。その後、GWASによってABCG2は血清尿酸値の変動との関連性が指摘された。ABCG2をHEK293細胞に発現させ細胞膜小胞を調製して尿酸の輸送能を解析すると、ABCG2は生理的な尿酸濃度の範囲において輸送飽和の生じない高容量性の尿酸輸送能を示す²³⁾。

日本人のABCG2の遺伝子変異の中で、Q126XとQ141Kのアレル頻度はそれぞれ、2.8%および31.9%であり、これら2つの一塩基多型が高頻度で認められる²⁴⁾。変異体を用いて尿酸の輸送能を検討すると、Q126Xにより機能が消失するのに対し、Q141Kは機能が半分に減少する²³⁾。このABCG2の機能変化は血清尿酸値に影響を与え、日本人の健康診断受診者において検討すると、Q141Kの変異数が多いほど血清尿酸値が上昇する(表2)。さらにABCG2の機能低下は、痛風や高尿酸血症の発症リスクを著しく上昇させる²²⁾²³⁾。

(2) NPT1 (*SLC17A1*) と MRP4 (*ABCC4*)

NPT1は腎臓の近位尿細管細胞の管腔側膜に発現しており、尿酸、パラアミノ馬尿酸(PAH)を含む有機酸の輸送をすることが報告された⁴⁾。PAHの輸送はクロールイオン感受性であり、濃度較差から有機酸の分泌に働くと考えられる。URAT1

表2 ABCG2機能低下と痛風の発症リスク

| 推定輸送活性 | 遺伝子型 | | 被験者数 | | P 値 | オッズ比 | 95%信頼区間 |
|-----------|-------|-------|------|-----|------------------------|------|-----------|
| | Q126X | Q141K | 痛風 | 健常者 | | | |
| 機能 1/4 以下 | T/T | C/C | 16 | 8 | 3.39×10^{-21} | 25.8 | 10.3~64.6 |
| 機能 1/2 以下 | T/C | A/C | 37 | 110 | 2.23×10^{-9} | 4.34 | 2.61~7.24 |
| | T/C | C/C | | | | | |
| 機能 3/4 以下 | C/C | A/A | 72 | 308 | 2.29×10^{-7} | 3.02 | 1.96~4.65 |
| | C/C | A/C | | | | | |
| 機能正常 | C/C | C/C | 34 | 439 | | | |

オッズ比は、ABCG2の機能低下のない遺伝子型の組み合わせ C/C(Q141K)および C/C(Q126X)の場合との比較により計算した。機能低下を示すアレルには、下線を引いた。

(文献²³⁾より引用改変)

の尿酸輸送に関する報告より早い時期に、NPT1は尿酸を輸送することが報告されたが、尿酸輸送に関する報告は一報のみであり、生体内においてどの程度尿酸の輸送に寄与しているか不明であった⁴⁾。最近のGWASや詳細な機能解析により、NPT1の尿酸輸送能が確認され、血清尿酸値に影響を与えるトランスポーターであることが明らかになった¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾。

Multidrug resistance protein (MRP)4は、種々の薬物の排泄に関与するMRPファミリーに属するABCトランスポーターである。前立腺をはじめ、胃、副甲状腺、膀胱、神経、卵巣、腎臓や肝臓などの多くの組織に発現している。MRP4安定発現細胞における尿酸輸送のKmは $1.5 \pm 0.3 \text{mM}$ で、Vmaxは $47 \pm 7 \text{pmol/mg protein/min}$ と報告され、腎臓では管腔側膜において尿酸分泌に働いていると考えられる²⁷⁾。しかし、GWASでは血清尿酸値の変動との関連は認められていない。

(3) OAT1 (SLC22A6)

ヒトのOAT1は、PAHなどを輸送する有機アニオントランスポーターとして、ヒトのOATファミリーの中で最初にクローニングされた。OAT1は近位尿細管細胞の血管側膜に存在し、幅広い基質特異性を持ち有機酸である尿酸も輸送する。尿酸輸送の方向は、 α -ケトグルタル酸を交換基質とし、尿酸を細胞内へ輸送し、尿酸分泌の方向に働くと考えられている。OAT1の尿酸輸送のKmは $943 \pm 84 \mu\text{M}$ で、Vmaxは $1,286 \pm 162 \text{pmol/mg protein/min}$ である²⁸⁾。OAT1の機能低下または欠失により、尿酸の排泄が低下し、排泄低下型高尿酸血症を呈する可能性があるが、排泄低下型高尿酸血症におけるOAT1の遺伝子異常は報告さ

れていない。またGWASによる解析により、OAT1は血清尿酸値の変動と関連が指摘されていないが、Oat1ノックアウトマウスでは尿中尿酸排泄が低下していることから、生体におけるある程度の尿酸輸送への関与が推定されている²⁹⁾。

(4) OAT3 (SLC22A8)

OAT3は、OAT1と同様に近位尿細管細胞の血管側膜に存在し、基質特異性もOAT1と重複している部分が多い⁵⁾。しかし、OAT1が交換輸送体であるのに対し、当初OAT3はuniporterとして考えられていた。また、基礎実験ではOAT3を介した尿酸輸送は観察されるが、生体においては尿酸輸送への関与は小さいものと考えられる。その後、OAT3も交換輸送体であり、OAT1と同様に尿酸分泌の方向に働くとの報告がなされている³⁰⁾。2008年に、Oat1ノックアウトマウスと同様にOat3ノックアウトマウスでは尿中尿酸排泄が低下していることが示された。

3. その他

(1) MCT9 (SLC16A9)

MCT9は、腎臓、子宮内膜、精巣、卵巣や脳などに発現しているが、機能などの詳細はまだ不明である。GWASによってMCT9をコードする遺伝子SLC16A9が血清尿酸値の変動と関連することが指摘されたことにより、今後研究が進むことが期待される¹⁹⁾²⁰⁾。

(2) UAT (LGALS9)

UATはgalectin 9と同じ分子であることが明らかになっており、ラット、マウス、ブタ、ヒトでクローニングされ、isoformも報告されている³¹⁾。Galectinファミリーは多彩な免疫反応に関係しており、galectin 9も免疫システムの細胞相

相互作用や好酸球の走化性に関与し、好酸球やいくつかのT細胞にアポトーシスを起こすことなどの作用が報告され、多彩な機能を持っている。ラットのUATを脂質二重層に再構成すると、尿酸により膜電位依存性のチャンネル様の電流が確認され、voltage-sensitive pathwayに該当し、尿細管腔に尿酸を分泌すると報告された。その後ヒトのUATも尿酸を輸送すると報告されたが、RI標識した尿酸を用いた尿酸輸送の検討がなされていないため、UATの尿酸輸送能の詳細は不明であった。SpitzenbergerらはRI標識した尿酸を用いて、ブタのUATによる尿酸輸送を検討した³²⁾。その結果、ナトリウムを除いた組成液ではわずかに尿酸輸送を認めたが、ナトリウムを含んだ細胞外液に近い組成液中では尿酸輸送は認められなかったと報告している³²⁾。また、UATは12回膜貫通型の膜蛋白のトランスポーターではなく、4回膜貫通型の膜蛋白の構造をしている。さらにヒトでは多くの組織に発現し、特に膵臓、甲状腺、大腸などに強く発現しているにもかかわらず、腎臓への発現は多くないことが明らかになっている。これらのことから、現在UATの尿酸輸送能は疑問視されている。

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* 2002 ; 417 : 447.
- 2) Guggino SE, Aronson PS. Paradoxical effects of pyrazinoate and nicotinate on urate transport in dog renal microvillus membranes. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 543.
- 3) Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ, et al. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure, and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 1103.
- 4) Uchino H, Tamai I, Yamashita K, et al. p-aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 270 : 254.
- 5) Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, et al. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol* 2001 ; 59 : 1277.
- 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* 2004 ; 15 : 164.
- 7) 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) 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.
- 9) 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.
- 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.
- 11) 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.
- 12) Doring A, Gieger C, Mehta D, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 430.
- 13) 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.
- 14) Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e197.
- 15) Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 : 1157.
- 16) Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 64.

- 17) Stiburkova B, Ichida K, Sebesta I. Novel homozygous insertion in SLC2A9 gene caused renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 2011 ; 102 : 430.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Bahn A, Hagos Y, Reuter S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 16332.
- 22) Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 10338.
- 23) 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.
- 24) Maekawa K, Itoda M, Sai K, et al. Genetic variation and haplotype structure of the ABC transporter gene ABCG2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006 ; 21 : 109.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) Van Aubel RA, Smeets PH, van den Heuvel JJ, Russel FG. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F327.
- 28) Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 143.
- 29) Eraly SA, Vallon V, Rieg T, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008 ; 33 : 180.
- 30) Bakhiya A, Bahn A, Burckhardt G, Wolff N. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux. *Cell Physiol Biochem* 2003 ; 13 : 249.
- 31) Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 617.
- 32) Spitzenberger F, Graessler J, Schroeder HE. Molecular and functional characterization of galectin 9 mRNA isoforms in porcine and human cells and tissues. *Biochimie* 2001 ; 83 : 851.

* * *

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

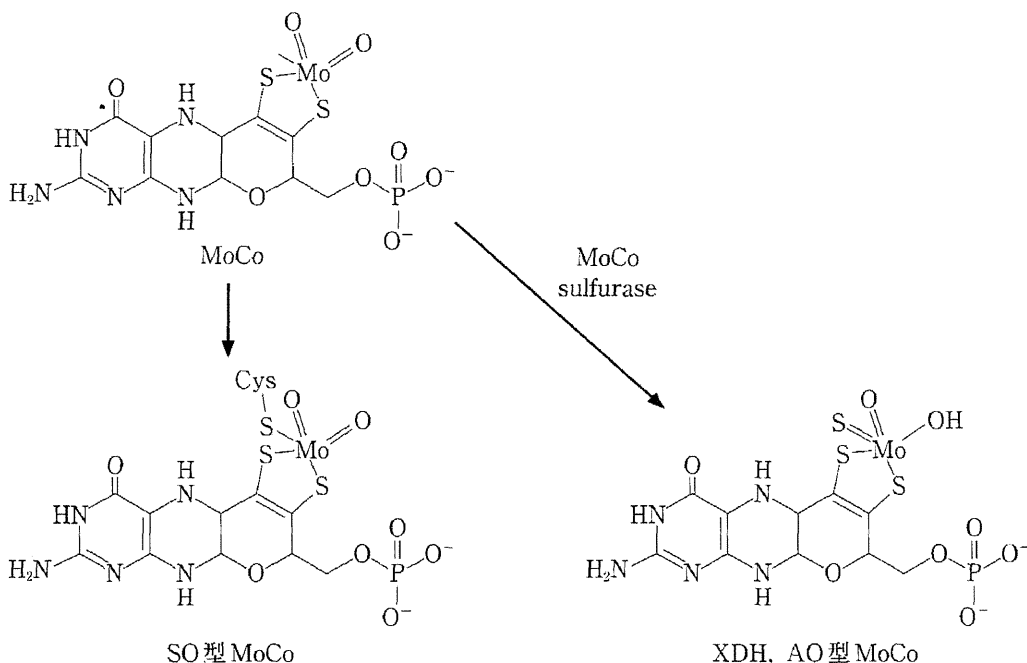


図1 MoCoの構造およびMoCo sulfuraseによる反応

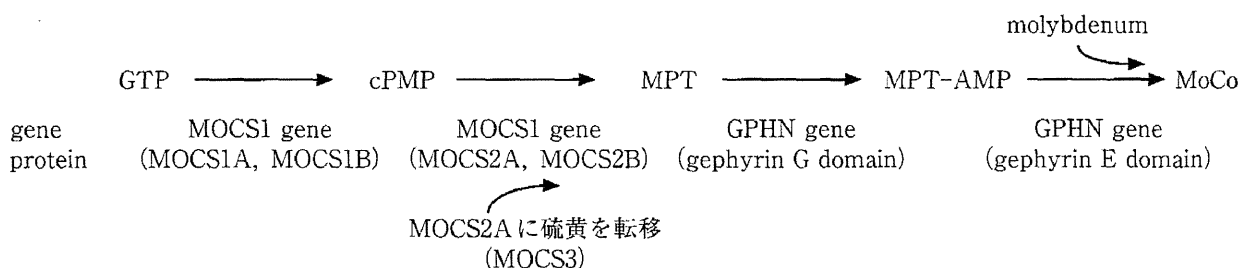


図2 MoCo合成系の遺伝子とタンパク

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もあり、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、高尿酸尿症の結石予防

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