

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

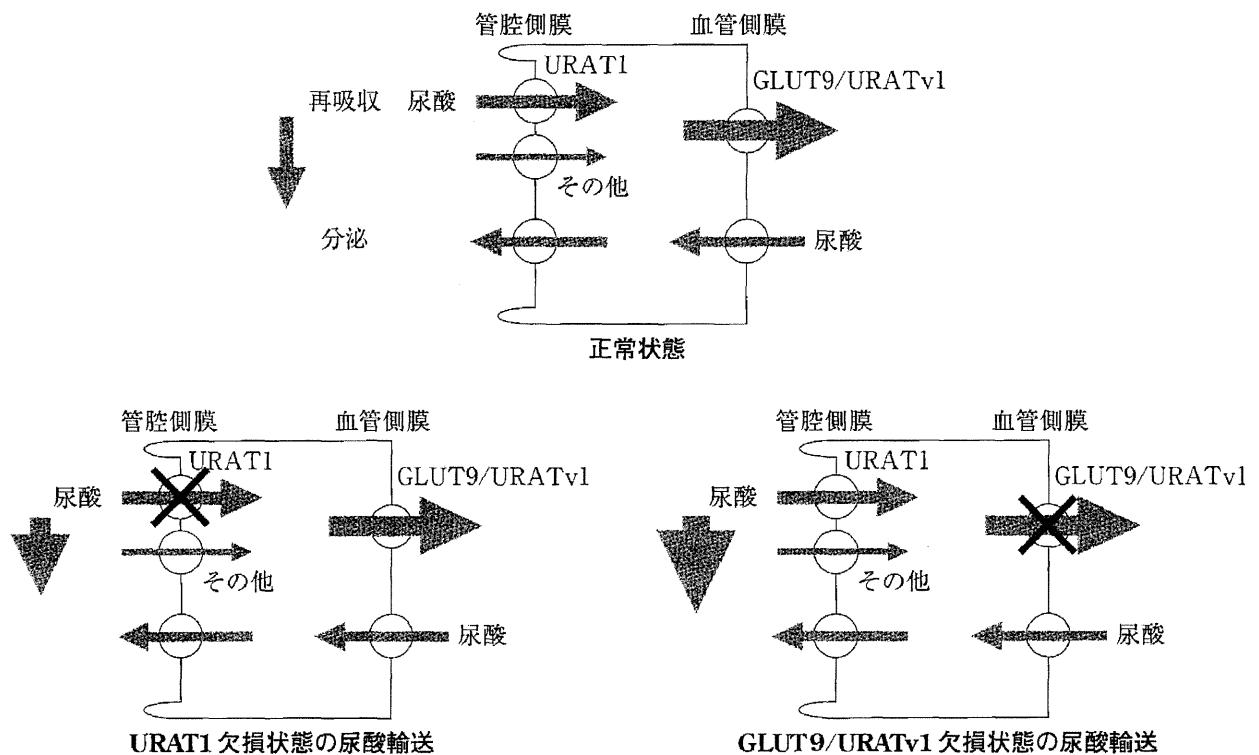


図1 URAT1とGLUT9/URATv1欠損による尿酸輸送の違い

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こし虚血状態になり、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.

XV 膜輸送系の異常

遺伝性腎性低尿酸血症

Hereditary renal hypouricemia

Key words : 腎性低尿酸血症 1 型, 腎性低尿酸血症 2 型, 尿酸トランスポーター, GLUT9/SLC2A9, URAT1/SLC22A12

千葉俊周¹
松尾洋孝¹
中山昌喜¹
市田公美²
四ノ宮成祥¹

1. 遺伝性腎性低尿酸血症の定義

1) 概念

遺伝性腎性低尿酸血症とは、腎臓からの尿酸排泄亢進により低尿酸血症を認める遺伝性疾患である。低尿酸血症の基準値は報告により血清尿酸値が 4.0 mg/dL 以下とするものから 1.5 mg/dL 以下とするものまで幅がある¹⁾が、一般的には 2.0 mg/dL 以下を低尿酸血症として扱うことが多い。しかし基準値を低く設定しすぎると、URAT1 や GLUT9 のヘテロ変異による軽度の低尿酸血症 (血清尿酸値 2.0–3.0 mg/dL) を見逃す可能性があり、注意が必要である。

2) 低尿酸血症の分類

尿酸は、主に肝臓で産生され、腎臓を中心に排泄される。したがって、低尿酸血症はその機序により産生低下型と再吸収低下型に分類される。このうち、産生低下に起因するものは極めてまれで、ほとんどが腎臓からの再吸収低下による‘腎性低尿酸血症’である。Fanconi 症候群や Wilson 病のほか、薬物使用に続発して尿細管障害を起こし低尿酸血症となるものを‘続発性腎性低尿酸血症’、遺伝性に尿細管での尿酸再吸収能が低下しているものを‘遺伝性腎性低尿酸血症’と呼ぶ。後者は判明している原因遺伝子の違いにより腎性低尿酸血症 1 型 (renal hypouricemia type 1: RHUC1, URAT1 が原因遺伝子) と腎性低尿酸血症 2 型 (renal hypouricemia type 2: RHUC2, GLUT9 が原因遺伝子) に分類される²⁾。

2. 疫学

我が国における低尿酸血症 (血清尿酸値 2.0 mg/dL 以下) の頻度は約 0.15–0.4 % と推測されている³⁾。自衛隊員約 2 万人の健康診断データベースから低尿酸血症症例を抽出した著者らの研究では、尿酸値 2.0 mg/dL 以下で 39 人 (0.18 %), 尿酸値 3.0 mg/dL 以下で 200 人 (0.94 %) の症例を認めた⁴⁾。

3. 病因

1) 尿酸代謝

尿酸は、プリン体の最終代謝産物である。肝臓を中心に 1 日あたり約 700 mg 産生された後、2/3 が腎臓から、残り 1/3 がその他 (消化管など) から排泄される。尿酸は腎臓の糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収を受ける。尿中に排泄される尿酸の量は、主にこの近位尿細管での再吸収効率により規定される。尿酸を原尿側から血液側へ細胞膜を通過させて再吸収する輸送体は尿酸トランスポーターと呼ばれ、この尿酸トランスポーターが遺伝子変異によって再吸収能が低下すると、尿酸排泄が亢進する。その結果、血中の尿酸値が低下し腎性低尿酸血症となる (図 1)。

2) 腎性低尿酸血症の原因遺伝子

ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主に urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) および glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) の 2 つの尿酸トランスポーターがその役割を

¹Toshinori Chiba, Hiroataka Matsuo, Akiyoshi Nakayama, Nariyoshi Shinomiya: Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine, National Defense Medical College 防衛医科大学校 分子生体制御学講座 ²Kimiyoshi Ichida: Department of Integrative Pathophysiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences 東京薬科大学 病態生理学教室

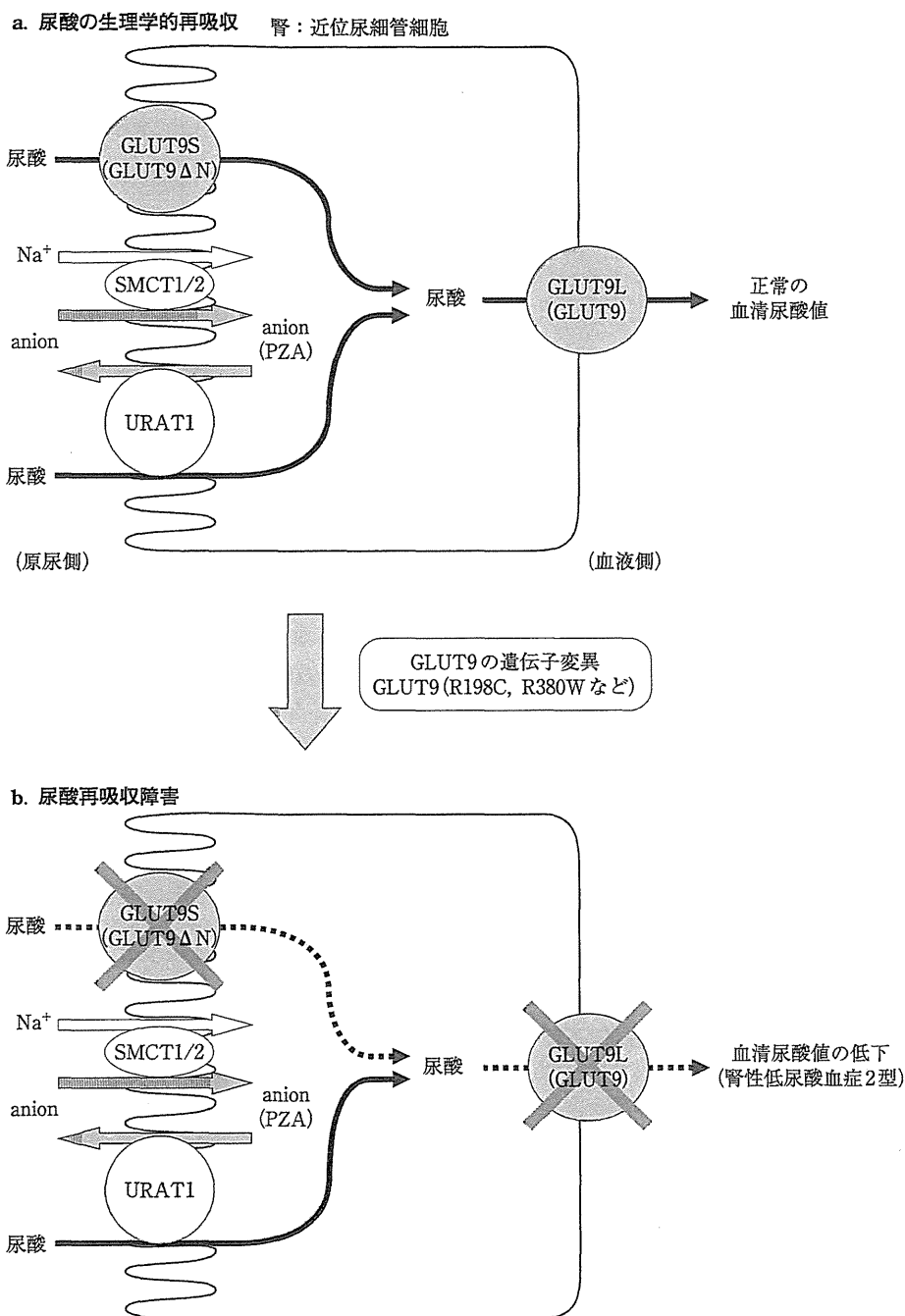


図1 腎臓における尿酸の再吸収と障害モデル

腎臓での尿酸の再吸収は尿酸トランスポーターによって担われている。a. 生理学的には、原尿中の尿酸はURAT1とGLUT9によって近位尿細管細胞内に取り込まれ、GLUT9によって血液側へと輸送される。b. 遺伝子変異(R198C, R380Wなど)を有するGLUT9では尿酸輸送能が低下し、原尿側から血液側への尿酸の輸送が損なわれる。こうして腎臓での尿酸の再吸収が低下することで、尿酸の尿中排泄率が上昇し、血清尿酸値が減少する。

URAT1においても同様に遺伝子変異により血清尿酸値が低下する。

表1 腎性低尿酸血症のタイプと原因遺伝子

腎性低尿酸血症のタイプ	原因遺伝子 (尿酸トランスポーター遺伝子)	遺伝子座位	生理機能(尿酸輸送)
腎性低尿酸血症1型 (RHUC1: renal hypouricemia type 1)	URAT1/SLC22A12	11q13	腎近位尿細管における尿酸再吸収
腎性低尿酸血症2型 (RHUC2: renal hypouricemia type 2)	GLUT9/SLC2A9	4p16-p15.3	腎近位尿細管における尿酸再吸収
腎性低尿酸血症3型? (RHUC3: renal hypouricemia type3)	未同定	—	—

担っている(図1)。遺伝性腎性低尿酸血症のうちURAT1によるものを腎性低尿酸血症1型、GLUT9によるものを腎性低尿酸血症2型と呼ぶ(表1)^{2,5)}。

a. URAT1 遺伝子

URAT1は腎性低尿酸血症の原因遺伝子として2002年に初めて同定された遺伝子⁶⁾で、日本人の遺伝性腎性低尿酸血症の多くがURAT1のW258X変異(258番目のアミノ酸であるトリプトファン(W)がストップコドンに置換された変異)によって説明される⁷⁾。W258X変異をヘテロで有する症例の血清尿酸値はおおむね3.0mg/dL以下で、ホモで有する症例は血清尿酸値1.0mg/dL以下に低下している。血清尿酸値が3.0mg/dL以下でかつ、URAT1に遺伝子変異を認めない症例では、他の尿酸トランスポーターの遺伝子異常が想定される。

b. GLUT9 遺伝子

著者らのグループは、URAT1遺伝子に変異のない低尿酸血症の症例を対象に遺伝子解析を実施し、2008年に第2の尿酸トランスポーター遺伝子としてGLUT9を同定した⁸⁾。GLUT9における、R380W変異(380番目のアミノ酸がアルギニン(R)からトリプトファン(W)に置換)とR198C変異(198番目のアミノ酸がアルギニン(R)からシスチン(C)に置換)は、両者ともほぼ完全に尿酸の再吸収能を消失させる。これらのアルギニンはいずれも膜貫通部位の近傍に位置する塩基性のアミノ酸であり、トリプトファンやシスチンといった中性のアミノ酸に置換されると電位変化が起こり、膜貫通部位の構造が変化することにより尿酸輸送能が消失するもの

と考えられている²⁾。

この部位のアルギニンは、動物種や類縁遺伝子を超えて非常に高度に保存されているアミノ酸である。興味深いことに、GLUT9と同じGLUT familyに属すGLUT1遺伝子において、相同部位のアルギニンに類似の変異が起きるとGLUT1 deficiency syndrome(グルコーストランスポーター1欠損症候群)が引き起こされる⁹⁾。

c. その他の尿酸トランスポーター遺伝子

現在のところ、腎性低尿酸血症を引き起こす既知の原因遺伝子はURAT1とGLUT9のみである。しかし、両方の遺伝子に変異を認めない症例が存在しており、更なる尿酸トランスポーター遺伝子の同定が待たれる。

なお、上記のような尿酸再吸収にかかわるトランスポーターのほかに、ヒトにおいて生理学的に機能している尿酸排泄にかかわるトランスポーターとしてATP-binding cassette, sub-family G, member 2(ABCG2/BCRP)が知られている。URAT1やGLUT9が腎性低尿酸血症にかかわっていたのに対し、ABCG2は高尿酸血症・痛風の主要な原因遺伝子の一つであることが判明している^{9,10)}。

4. 症状と鑑別診断

1) 症状および合併症

腎性低尿酸血症そのものは無症状であり、健康診断で偶然見つかることが多い。しかし、その合併症として尿路結石、運動後急性腎不全が報告されており、これらに対する注意が必要である¹¹⁾。

2) 血液検査および尿検査

血液検査により低尿酸血症が認められた場合、その原因が排泄亢進によるもの(腎性低尿酸血症など)なのか、産生低下によるもの(キサンチン尿症など)なのかを鑑別するために、尿酸排泄率(fractional excretion of uric acid: FE_{UA})を測定する。FE_{UA}は尿酸クリアランスとクレアチニンクリアランスの比であり、以下の式により算出される。

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

(UUA: 尿中尿酸濃度(mg/dL), SCr: 血清クレアチニン濃度(mg/dL), SUA: 血清尿酸濃度(mg/dL), UCr: 尿中クレアチニン濃度(mg/dL))

一般に、腎性低尿酸血症ではFE_{UA}が10%以上に上昇し尿酸排泄亢進が認められる。

腎性低尿酸血症のうち、Fanconi症候群やWilson病、薬剤性などの続発性腎性低尿酸血症が除外された場合、病歴や家族歴などから遺伝性腎性低尿酸血症と診断する。

3) 病型判定

腎性低尿酸血症1型と2型の病型の区別は、ピラジナミド負荷試験や遺伝子検査で判定される。

ピラジナミド負荷試験は、それぞれの病型の原因となる尿酸トランスポーターの輸送特性を利用した検査方法であり、ピラジナミド負荷試験で尿酸再吸収の増加を認めなければ腎性低尿酸血症1型と診断され、認められれば2型と推定される。

URAT1はanionと尿酸を交換輸送し、GLUT9は濃度依存性に尿酸を輸送する。結核治療薬であるピラジナミドはピラジニカルボン酸(PZA)

に代謝されanionとなり、正常なURAT1の尿酸再吸収を増加させる。すなわち、URAT1の尿酸輸送能が低下している腎性低尿酸血症1型では、ピラジナミドを負荷しても尿酸再吸収能は変化を認めない。一方、URAT1の機能が正常な腎性低尿酸血症2型ではピラジナミドを負荷することで尿酸再吸収能の増加を認める^{4,8)}。しかし、実際の臨床の現場ではピラジナミド負荷試験は患者への負担が大きい。そのため、URAT1遺伝子やGLUT9遺伝子における既知の変異を中心に調べる遺伝子検査が簡便かつ現実的であると考えられる。

5. 治療と予後

腎性低尿酸血症自体は無症状で予後も良好なため治療の対象とならない。しかし、尿路結石と運動後急性腎不全のリスクが認められるため、その防止が重要である。予防法としては、風邪など体調不良時は激しい運動を避ける、運動の前に十分な給水をして脱水を避ける、運動時にNSAIDsの内服を避けるなどが肝要である。

一般に、尿酸といえば痛風のイメージが先行し、血清尿酸値は低ければ低いほど良いと考えられがちである。しかし、低尿酸血症は運動後急性腎不全の危険因子となるのみならず、尿酸のもつ非常に強い抗酸化作用という利点が減少する。ヒトの寿命が長いのは血清尿酸値が高いことに起因するという可能性¹⁰⁾や、血清尿酸値が高い方がパーキンソン病のリスクが低くなるという報告¹³⁾など、近年、尿酸のもつ意義が見直されてきている。尿酸はヒトにとって有害とも有益ともなりうるという二面性を再認識する必要性が示唆されている。

■ 文 献

- 1) 市田公美:【尿酸排泄異常の成因】腎性低尿酸血症. 高尿酸血症と痛風 17: 28-32, 2009.
- 2) Kawamura Y, et al: Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2(RHUC2). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 30: 1105-1111, 2011.
- 3) 久留一郎ほか: 遺伝性腎性低尿酸血症. 日本臨牀 54: 3337-3342, 1996.
- 4) Matsuo H, et al: Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet 83: 744-751, 2008.
- 5) 松尾洋孝, 四ノ宮成祥: 腎性低尿酸血症の遺伝学. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌

- 2012, p 145-154, 中外医学社, 2012.
- 6) Enomoto A, et al: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**: 447-452, 2002.
 - 7) 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**(1): 164-173, 2004.
 - 8) 松尾洋孝: 尿酸の再吸収機構と輸送体病—ゲノムワイド関連解析後の新展開. *Annual Review 腎臓* 2010, p 9-20, 中外医学社, 2010.
 - 9) Matsuo H, 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**: 5-11, 2009.
 - 10) 松尾洋孝ほか: 痛風の主要な病因遺伝子 ABCG2 の同定. *実験医学* **28**: 1285-1289, 2010.
 - 11) 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.
 - 12) Hediger MA: Kidney function: gateway to a long life? *Nature* **417**: 393-395, 2002.
 - 13) de Lau LM, et al: Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* **58**: 797-800, 2005.

Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2012

2012年1月30日発行

中外医学社

5. 腎性低尿酸血症の遺伝学

防衛医科大学校分子生体制御学講座講師 松尾 洋孝
同 教授 四ノ宮成祥

key words renal hypouricemia, urate transporter, URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9, ABCG2/BCRP, genome-wide association study

動 向

腎性低尿酸血症は、腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収不全に起因する尿酸トランスポーター病である。合併症として運動後急性腎不全や尿路結石が問題となる。腎性低尿酸血症は遺伝学的には1型と2型に分類されており、病因遺伝子はurate transporter 1 (*URAT1/SLC22A12*) 遺伝子およびglucose transporter 9 (*GLUT9/SLC2A9*) 遺伝子であることが、いずれも日本人の症例解析から明らかとなっている。*URAT1* および *GLUT9* は、どちらも腎臓の近位尿細管における尿酸再吸収トランスポーターであり、これらの機能不全により、腎性低尿酸血症とその合併症が起きる (表1)。一方、尿酸排泄トランスポーター遺伝

子 *ABCG2/BCRP* (ATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 2) は、高尿酸血症や痛風の主要病因遺伝子であり (表1)、その機能低下により血清尿酸値が有意に上昇することがわかってきた。

URAT1, *GLUT9*, *ABCG2* の各遺伝子は、いずれも血清尿酸値のゲノムワイド関連解析 genome-wide association study (GWAS) においてその関与が示されており (表2)、ヒトの血清尿酸値の調節に重要な生理学的役割を担っている。これらの遺伝子のうち、*URAT1* 遺伝子はヒトゲノム解読以降に初めて同定されたものであり、*GLUT9* および *ABCG2* の両遺伝子についてもヒトゲノム解読後の GWAS が進展した時期に

表1 ヒトの尿酸トランスポーターと尿酸代謝関連疾患

尿酸トランスポーター	遺伝子座位	生理機能 (尿酸輸送)	トランスポーター機能不全による尿酸代謝関連疾患
URAT1/SLC22A12	11q13	腎近位尿細管における尿酸再吸収	腎性低尿酸血症1型 (RHUC1, renal hypouricemia type 1)
GLUT9/SLC2A9	4p16-p15.3	腎近位尿細管における尿酸再吸収	腎性低尿酸血症2型 (RHUC2, renal hypouricemia type 2)
未同定	—	—	腎性低尿酸血症3型? (RHUC3, renal hypouricemia type 3?)
ABCG2/BCRP	4q22	尿酸排泄	痛風 (gout)*

*痛風は単一遺伝子疾患ではないが、主要病因遺伝子として *ABCG2* 遺伝子が同定されている。

表2 血清尿酸値の変動を対象としたゲノムワイド関連解析(GWAS)

発表年	著者	対象人数	対象人種	候補遺伝子	文献
2007	Li, et al.	4,371人 [1,301人]	イタリア人 Sardinia [イタリア人 Chianti]	<i>GLUT9/SLC2A9, PJA2</i>	21
2008	Döring, et al.	1,644人 [4,162人] [4,066人] [1,719人]	ドイツ人 Augsburg [ドイツ人 Augsburg] [ドイツ人 Pomerania] [オーストリア人 Salzburg]	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	22
2008	Vitart, et al.	986人 [708人]	クロアチア人 [イギリス人 Orkney 島]	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	23
2008	McArdle, et al.	868人	ドイツ系アメリカ人	<i>GLUT9/SLC2A9</i>	24
2008	Dehghan, et al.	7,699人 4,148人 11,024人 3,843人	ヨーロッパ系白人 オランダ人 Rotterdam アメリカ人白人 アメリカ人黒人	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster</i>	26
2009	Kolz, et al.	28,141人	ヨーロッパ人(メタ解析)	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3 gene cluster</i> <i>URAT1/SLC22A12, OAT4/SLC22A11</i> <i>MCT9/SLC16A9, PDZK1, GCKR</i> <i>LRRC16A-SCGN gene cluster</i>	35
2010	Kamatani, et al.	14,700人	日本人	<i>URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9</i> <i>ABCG2, LRP2</i>	40
2010	Yang, et al.	22,054人	欧米白人(メタ解析)	<i>GLUT9/SLC2A9, ABCG2</i> <i>OAT4/SLC22A11</i> <i>SLC17A4-SLC17A1-SLC17A3-SLC17A2 gene cluster</i> <i>GCKR, INHBC, RREB1, PDZK1</i>	41

注 [] は replication study の対象を示す。(文献31より引用, 改変)

ようやく尿酸関連疾患の原因となることが示された。このように、腎性低尿酸血症を含む尿酸関連疾患の原因となる「尿酸値の調節に関わる遺伝子」の同定が最近までなされなかった要因の1つに、ヒトにおける尿酸の代謝がマウスを含めた他のほ乳類と比較して大きく異なっていることが関係している。本稿では、ヒトゲノム研究の進展に伴い明らかとなってきた血清尿酸値の調節メカニズムや、尿酸関連疾患、特に腎性低尿酸血症の遺伝学の進展について概説する。

A. 尿酸動態における種差

ヒトおよび霊長類の一部では尿酸分解酵素であ

る Urikase が欠損している。そのため、ヒトの尿酸値はマウスなどの他の多くのほ乳類と比較すると高値を示す¹⁾。Urikase 遺伝子は霊長類の進化過程において段階的に抑制されてきており、類人猿以降になると偽遺伝子化して完全に活性を失っている。多くのほ乳類では、尿酸は Urikase により分解されて水溶性のアラントインとなり、容易に体外に排出される。しかしながら、ヒトにおいては Urikase がいないため尿酸がプリン代謝の最終代謝産物となる。このうち、2/3は腎臓から尿中に排泄され、残りの1/3が腸管から便中に排泄される。したがって、ヒトにおける尿酸の代謝・輸送動態の異常に起因する疾患については、尿酸トランスポーター遺伝子ノックアウトマ

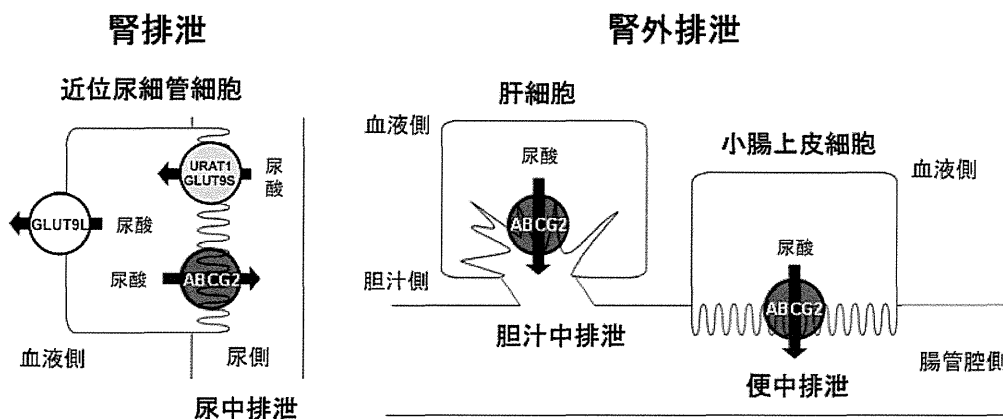


図1 尿酸トランスポーターを介した尿酸の再吸収および排泄の分子機構 (文献28より引用, 改変)
 URAT1とGLUT9は尿酸再吸収トランスポーターとして腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収を司る。一方で、ABCG2は尿酸排泄トランスポーターとして、腎臓からの尿酸排泄に加えて、腸管への尿酸排泄(腎外排泄)を司ることが示唆されている。

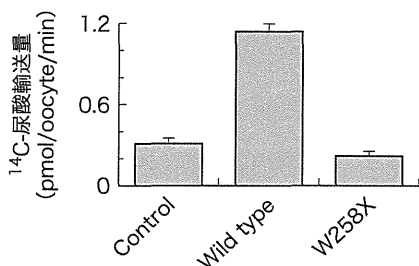


図2 *URAT1* 遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献4より引用, 改変)
*URAT1*の野生株(wild type)と変異体(W258X)をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。*URAT1*の野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体(W258X)では機能が消失し、腎性低尿酸血症1型の病変変異であることが示唆された。Controlは*URAT1*を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

ウスなどのモデル動物を用いても真の病態解明は困難である。このような事情から、多数例のヒトを対象とした解析、特にヒトの疾患における臨床遺伝学的解析とそれに基づく分子機能解析が不可欠であった²⁾。分子クローニング技術の向上によ

り1990年代までに多くの疾患について病因遺伝子が同定された一方で、腎性低尿酸血症の病因遺伝子の同定や尿酸再吸収・排泄の分子の実態の解明についてはヒトゲノム研究の進展を待つことになった³⁾。

B. 腎性低尿酸血症1型

腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子である*URAT1*は、有機アニオントランスポーターであるOAT4との配列の相同性から、ヒトゲノム概要版の情報を活用することにより初めて同定された⁴⁾。このとき*URAT1*遺伝子が尿酸の再吸収トランスポーターをコードすることも併せて報告された(図1)。*URAT1*タンパク質は近位尿細管の管腔側に局在する尿酸再吸収トランスポーターとして腎特異的に発現しており、痛風・高尿酸血症治療薬であるベンズプロマロンの標的分子である。*URAT1*遺伝子の機能が完全に消失するW258X変異(258番目のトリプトファンが終止コドンとなるナンセンス変異)では尿酸輸送が顕著に抑制されることから(図2)、*URAT1*はヒト

の尿酸動態において重要な生理学的役割を果たすものと考えられた。日本人の腎性低尿酸血症32例についての解析では、30例に*URATI* 遺伝子の変異が認められた⁵⁾。これまでの日本人の低尿酸血症の症例解析ではW258X変異が最も高頻度に認められる⁵⁻⁷⁾。特に、W258X (G774A) 変異 (DNAレベルで774番目のグアニンがアデニンに置換される変異) は日本人では頻度の高い塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP) であり、アレル頻度は2.30～2.37%であると報告されている^{8,9)}。低尿酸血症の病因遺伝子変異であるW258X (G774A) が認められる場合には、痛風になりにくいことも報告されている⁹⁾。低尿酸血症は日本人に多いことが知られているが、これはアジア大陸で生じた*URATI* 遺伝子のW258X変異が弥生時代頃に日本に渡来し、その遺伝子が広まった「創始者効果」により日本人に多く認められるようになったためと考えられている¹⁰⁾。韓国においても*URATI* 遺伝子のW258X変異が低尿酸血症の主要な病因変異であることが報告されているが¹¹⁾、アジア以外では*URATI* 遺伝子 (特にW258X変異) が関わっているという事実はない。例えば、ギリシアの腎性低尿酸血症8例の検討では*URATI* 遺伝子の変異は全く見出されておらず¹²⁾、アジア地域以外での低尿酸血症には異なる遺伝子が関与している可能性が指摘されていた。日本人の腎性低尿酸血症でも一部に*URATI* 遺伝子の変異を認めない症例が存在することから^{5,6)}、*URATI* 以外の腎性低尿酸血症の病因遺伝子の探索が始まった。

C. 腎性低尿酸血症2型

1. 病因遺伝子*GLUT9/SLC2A9*

我々は、GWAS後に日本の大規模健康診断データベースを活用した遺伝子解析を実施することにより、*GLUT9/SLC2A9*が第2の尿酸の再吸収ト

ランスポーターであり (図1)、その機能消失型の変異が腎性低尿酸血症の原因となること (図3) を報告した¹³⁾。この報告以降、*URATI/SLC22A12* 遺伝子の異常によるものを「腎性低尿酸血症1型」 (RHUC1, renal hypouricemia type 1, OMIM 220150) と表記し、*GLUT9/SLC2A9* 遺伝子の異常によるものは「腎性低尿酸血症2型」 (RHUC2, renal hypouricemia type 2, OMIM 612076) と表記されるようになった (表1)。

我々が行った解析¹³⁾ では、*GLUT9*変異症例はヘテロ変異による中程度の血清尿酸値の低下 (1.5～2.7 mg/dl) を示しており、尿酸値の低下やFE_{UA}の上昇は*URATI* 遺伝子のW258Xヘテロ変異によるものと同程度の変化であった。腎性低尿酸血症1型と2型の臨床的特徴の相違点は、ピラジナミド負荷試験に対する反応の違いである。*URATI* トランスポーターはピラジナミドの代謝産物であるピラジンカルボン酸 (PZA) と尿酸との交換輸送を行い尿酸の再吸収を促進する。したがって、*URATI* の機能低下をきたす1型の症例においては、負荷試験による尿酸再吸収の増加が認められないか、もしくはその程度が低下する。一方、*GLUT9* トランスポーターはPZAを輸送しないため、ピラジナミド負荷試験において正常反応 (尿酸再吸収の増加) を示すことが特徴である。しかしながら、臨床の現場でピラジナミド負荷試験を実施することは患者に対する負担が大きいため、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別には、薬物負荷試験よりも遺伝子解析を用いるほうが簡便かつ現実的である。我々が*URATI* 変異以外の病因による腎性低尿酸血症 (*GLUT9*変異によるもの=2型) の概念を確立したことにより、腎性低尿酸血症の重要な合併症である運動後急性腎不全が、*URATI* の機能低下を直接的な原因とするのか、あるいは*GLUT9*機能低下を含めた腎性低尿酸血症という病態自体によるのかを検討することが可能となった。その後*GLUT9* 遺伝子のホモ

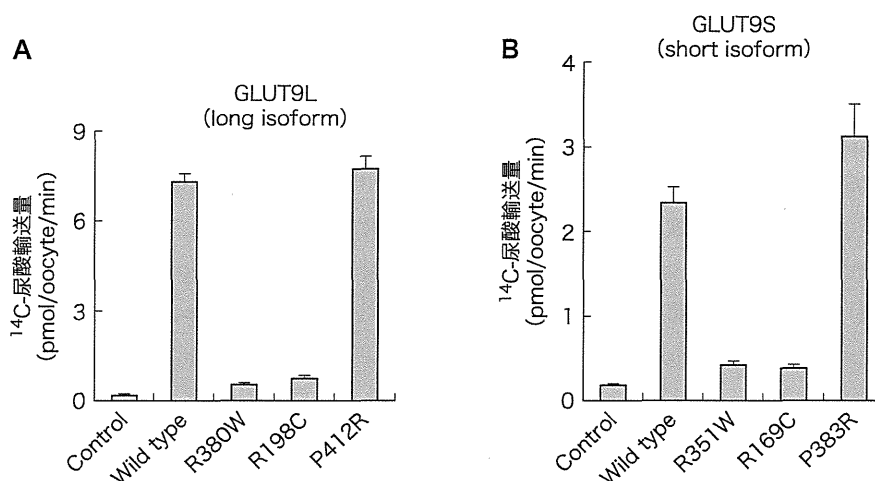


図3 GLUT9遺伝子の病変変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献13より引用, 改変) GLUT9の野生株(wild type)と変異体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。GLUT9のlong isoform (GLUT9L), short isoform (GLUT9S)ともに、野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体のうちR198CとR380W (GLUT9SではR169CとR351Wに相当)では機能がほぼ消失し、腎性低尿酸血症2型の病因変異であることが示唆された。ControlはGLUT9を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

変異を認める症例が海外でみつきり、血清尿酸値が1.0 mg/dl以下、FE_{UA}が150%以上を示した。このように、GLUT9の尿酸再吸収能が血清尿酸値に及ぼす影響力は、URAT1に比べて高いことが示唆された。さらに、この家族例を含む2種類のGLUT9遺伝子ホモ変異症例において運動後急性腎不全や尿路結石の合併が確認されたことにより、病因遺伝子の種類にかかわらず、腎性低尿酸血症という病態が運動後急性腎不全を誘発することが明らかになった。

このほか、低尿酸血症の1例にGLUT9遺伝子のP412R変異を認めたという報告があった¹⁴⁾。しかし、報告された変異タンパク質の機能変化の程度が小さいことや、我々の解析では機能低下が再現できないこと(図3)¹³⁾などから、P412R変異が病因に関わる変異であるかどうかについては今後の検討が必要である¹⁵⁾。

これまでの解析により、URAT1およびGLUT9

の両遺伝子に変異を認めない腎性低尿酸血症例が存在することも確認されており、今後、未知の病因遺伝子異常による「腎性低尿酸血症3型」(RHUC3, renal hypouricemia type 3)(表1)が見出される可能性が指摘されている。尿酸再吸収トランスポーターURAT1は既に臨床で使用されている痛風・高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンの標的分子であることがわかった。同じく、尿酸再吸収トランスポーターであるGLUT9も痛風・高尿酸血症の治療標的分子として極めて重要であることが示唆されている。そのため、「腎性低尿酸血症3型」の病因遺伝子の同定は、痛風・高尿酸血症の新たな治療標的分子の同定にもつながるものと期待できる。

2. GLUT9病因変異と細胞質内アンカー機能不全

腎性低尿酸血症1型の病因遺伝子であるURAT1に多く認められるW258X変異はナンセ

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

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

D. GWASに基づく尿酸関連遺伝子の同定

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

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

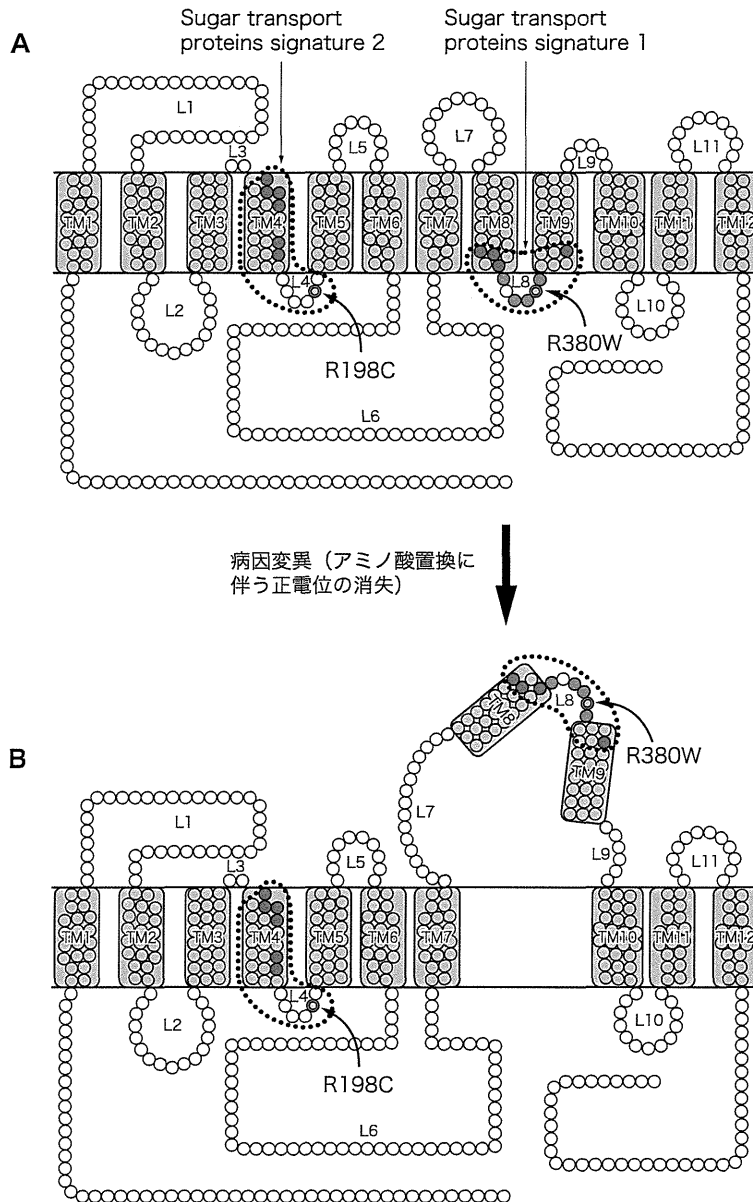


図4 GLUT1およびGLUT9に共通する病変変異による細胞内アンカー機能不全 (文献20より引用, 改変)

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

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

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

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

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

むすび

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

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

文献

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

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

低尿酸血症の頻度，原因，分類を教えてください

千葉俊周** 松尾洋孝** 市田公美*** 四ノ宮成祥**



●モデル回答●

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

●回答のポイント●

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

* Epidemiology and classification of hypouricemia

key words: 腎性低尿酸血症 1 型, 腎性低尿酸血症 2 型, 尿酸トランスポーター, GLUT9/SLC2A9, URAT1/SLC22A12

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

*** 東京薬科大学病態生理学教室