

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⁴⁾。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⁸⁾。

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⁾。

XV

膜輸送系の異常

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ンカルボン酸(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⁴⁸⁾。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¹²⁾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, p145-154, 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, p9-20, 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.

XV

膜輸送系の異常

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随伴してみられるものと，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随伴してみられるものと，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

I 頻 度

低尿酸血症とは、血清尿酸値低値によって特徴づけられる疾患で、運動後急性腎不全や尿路結石を生じることがある。低尿酸血症の診断のための正常下限値は、1.5 mg/dL とするものから 4.0 mg/dL とするものまで、報告により幅がある¹⁾。一般的には、男女を問わず血清尿酸値 2.0 mg/dL 以下を低尿酸血症としている報告が多い。しかし、正常下限値を低く設定しすぎると、*URAT1/SLC22A12* や *GLUT9/SLC2A9* といった尿酸トランスポーター遺伝子のヘテロ変異による軽度の腎性低尿酸血症（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。

低尿酸血症の原因には、尿酸降下薬服用を含む薬剤性のもや重症疾患に合併する二次性のもも含まれる。そのため、入院患者では外来患者と比較し、低尿酸血症の頻度が上昇する傾向にある。入院患者の場合、低尿酸血症の頻度はわが国では 0.84%、米国では 0.97%と報告されている²⁾。血清尿酸値の正常値に幅があること、入院患者と外来患者で頻度に関きがあることから単純な比較はできないが、低尿酸血症の頻度は男性で 0.14~0.22%、女性で 0.25~0.40%と報告されている¹⁾。米国の外来患者を対象とした研究では、低尿酸血症の頻度は 0.72%と報告されている²⁾。

II 原因と分類

尿酸は主に肝臓で 1 日当たり 700 mg 産生され、2/3 が腎臓から、残り 1/3 がそのほか（消化管など）から排泄される。表に示すように、低尿酸血症はその発症機序によって産生低下型と再吸収低下型（排泄亢進型）に分類される³⁾。このうち産生低下型によるものはきわめてまれで、低尿酸血症のほとんどは腎臓尿細管での再吸収低下による腎性低尿酸血症である。

1. 産生低下型

プリン体は細胞の DNA や食物中などに広く認

表 低尿酸血症の分類

A 尿酸産生低下型低尿酸血症
1. 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症
2. キサンチン尿症（タイプ I, タイプ II）
3. モリブデンコファクター欠損症
4. purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症
5. phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下症
6. 重症肝障害
7. 薬物の使用 (allopurinol, febuxostat など)
8. るいそう
B 尿酸再吸収低下型（排泄亢進型）低尿酸血症
1. 腎性低尿酸血症（1 型：URAT1 異常症, 2 型：GLUT9 異常症, 3 型：遺伝子未同定）
2. Fanconi 症候群
3. Wilson 病
4. ADH 不適合分泌症候群 (SIADH)
5. 悪性腫瘍
6. 糖尿病
7. 薬物の使用 (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone など)
8. 妊娠
9. 難治性下痢

（文献 3）より引用、一部改変）

められる物質であり、これが生体内で代謝され尿酸となる。ヒトを含む霊長類の一部では、尿酸をアラントインに分解する酵素であるウリカーゼが偽遺伝子となり、その機能が欠損している。そのため、ヒトでは尿酸がプリン体の最終代謝産物となっている。

産生低下型の低尿酸血症としては、先天性の酵素異常症であるキサンチンオキシダーゼ欠損症（キサンチン尿症）、purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症、phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下型などがあるが、その頻度は低い。キサンチン尿症は、キサンチンオキシダーゼが遺伝的に不足し、プリン化合物を分解した際に生じるキサンチンから尿酸への変換が障害される。PNP 欠損症は、グアノシンからグアニン、イノシンからヒポキサンチンを生じる反応の両方を触媒する酵素である PNP が欠損した疾患である。PRPP 合成酵素活性低下型では、リボース 5-リン酸から PRPP への合成が障害される。そ

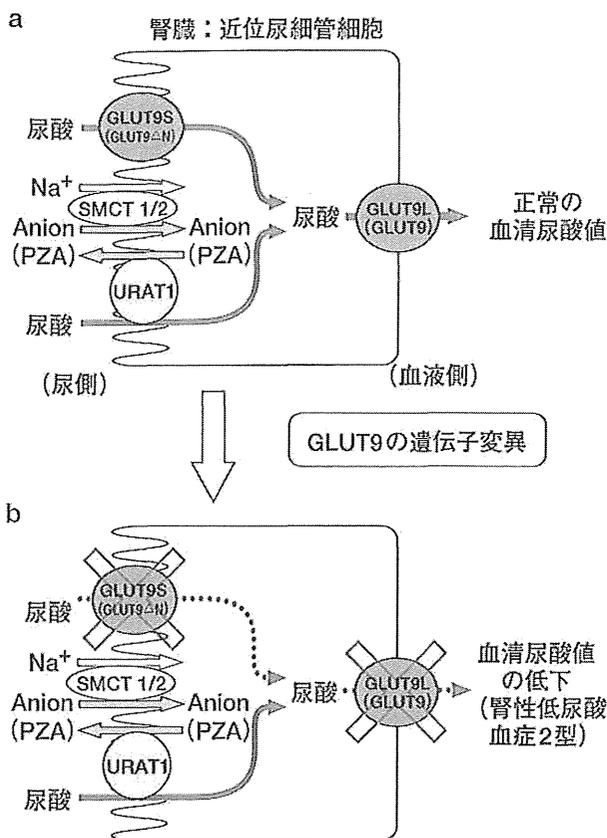


図 尿酸トランスポーターによる再吸収とその機能低下による腎性低尿酸血症の分子病態

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 : 尿酸の生理学的再吸収。生理学的には、尿側の尿酸は URAT1 と GLUT9S (GLUT9-N) によって近位尿細管細胞内に取り込まれ、GLUT9L (GLUT9) によって血液側へと輸送される。

b : 腎性低尿酸血症における尿酸再吸収障害。GLUT9 の病因変異により尿酸輸送能が損なわれ、近位尿細管における尿酸の再吸収が障害される。その結果、尿酸の尿中排泄率が上昇し、血清尿酸値が減少する。

図は GLUT9 異常による腎性低尿酸血症 2 型の分子病態の例を示すが、URAT1 異常による腎性低尿酸血症においても同様な機序により血清尿酸値が低下する。

のほか、るいそうや重症肝障害でも低尿酸血症となる可能性があるほか、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるアロプリノールなど尿酸合成阻害作用をもつ薬剤の使用によるものも尿酸産生低下型低尿酸血症に含まれる。

2. 再吸収低下型

血清中の尿酸は腎臓糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収される。近位尿細管での再吸収は尿酸輸送体 (尿酸トランスポーター) によって担われる。尿酸は腎臓糸球体を自由に通過できると考えられているが、最終的な尿酸排泄率は通常 10% にも満たない。このことから、尿酸は近位尿細管で大部分が再吸収されることがわかる。

再吸収低下型は、Fanconi 症候群など他疾患に随伴してみられるもののほか、benzbromarone などの薬物使用による低尿酸血症と、尿酸トランスポーターの機能低下に起因する腎性低尿酸血症 (図) とに分類される。

Fanconi 症候群は先天性、後天性、また特発性に腎臓近位尿細管での再吸収が全般的に障害される疾患である。そのうち、先天性 Fanconi 症候群を呈するものとして、腎臓へのセロプラスミン非結合銅の沈着に起因する Wilson 病がある。

ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主に URAT1 および GLUT9 の 2 つの尿酸トランスポーターがその役割を担っており、腎性低尿酸血症はこれらの原因遺伝子によって分類される。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 (renal hypouricemia type 1 : RHUC1), GLUT9 によるものを腎性低尿酸血症 2 型 (renal hypouricemia type 2 : RHUC2) と呼ぶ⁴⁾。

日本人の腎性低尿酸血症のうち最も高頻度に見られるのは 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] である^{5,6)}。32 例の腎性低尿酸血症症例を対象とした研究では、30 例に W258X 変異がみられ、そのアレル頻度は 74.1% と報告されている⁶⁾。一般集団を対象に調査した場合も、W258X 変異アレル頻度は 2.30~2.37% と高値であることが報告されている⁷⁾。一方、アジア人以外を対象にした研究では、腎性低尿酸血症 1 型 (URAT1 が原因遺伝子) の報告は乏しく、ギリシャ人の腎性低尿酸血症 8 症例を対象とした調査では、W258X 変異は見出されなかった⁷⁾。ユダヤ人において腎性低尿酸血症 1 型が報告されて

いるが、これは W258X 変異によるものではなく R406C 変異によるものであった⁸⁾。次いで同定された腎性低尿酸血症 2 型の原因遺伝子は *GLUT9* である⁹⁾。*GLUT9* 解析において見出された 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〕および 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〕では、両者ともほぼ完全に尿酸の再吸収能が消失していた。いずれの変異も、尿酸トランスポーター分子の膜貫通部位の近傍で、塩基性のアミノ酸が中性のアミノ酸に置換され電荷の消失が起きている。これにより、膜貫通部位の構造が変化し、尿酸輸送能が消失するものと考えられている⁴⁾。

現在、腎性低尿酸血症の原因遺伝子として報告されている既知の原因遺伝子は、*URAT1* と *GLUT9* のみである。しかし、腎性低尿酸血症のうち *URAT1* と *GLUT9* の両者に遺伝子変異を認めない症例が存在しており、新規遺伝子異常に起因する腎性低尿酸血症 3 型の存在が想定されている。今後、さらなる新規原因遺伝子の同定が待たれる。

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) 久留一郎, 坪井麻理子, 重政千秋：遺伝性腎性低尿酸血症。日本臨牀 54：3337-3342, 1996
- 3) 松尾洋孝, 市田公美：GLUT9 の異常症。高尿酸血症と痛風 18：84-89, 2010
- 4) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, et al：Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 30：1105-1111, 2011
- 5) 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
- 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 15 (1)：164-173, 2004
- 7) 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 2010：9-20, 2010
- 8) Dinour D, Bahn A, Ganon L, et al：URAT1 mutations cause renal hypouricemia type 1 in Iraqi Jews. Nephrol Dial Transplant 26 (7)：2175-2181, 2011
- 9) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al：Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. Am J Hum Genet 83：744-751, 2008

* * *

3. 腎性低尿酸血症

Renal hypouricemia

中山昌喜*¹ 松尾洋孝*¹ 市田公美*² 四ノ宮成祥*¹**Keywords** 腎性低尿酸血症, GLUT9/SLC2A9, URAT1/SLC22A12, 尿酸輸送体(トランスポーター), 運動後急性腎不全

I. 概 念

腎性低尿酸血症は、血清中の低尿酸値を特徴とする遺伝性疾患であり、疾患頻度は不明である。無症候性であることも多いが、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。腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収障害に起因しており、原因遺伝子により腎性低尿酸血症1型(renal hypouricemia type 1: RHUC1)と腎性低尿酸血症2型(renal hypouricemia type 2: RHUC2)に分けられる¹⁾。それぞれurate transporter 1 (URAT1/SLC22A12)とglucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9)の遺伝子変異が原因である。現在のところ根治療法はなく、合併症に対して対症療法を行う。腎性低尿酸血症そのものの予後は良好であり、十分な水分摂取などにより合併症を予防することが肝要である。

II. 病 態

尿酸輸送に関わる膜トランスポーター(尿酸輸送体)の遺伝子変異により、腎臓の近位尿細管細胞における尿酸再吸収機能が低下することが、基本的な病態である。

1. 尿酸について

プリン体は、細胞のDNAや食物中などに広く認められる物質であり、これが生体内で代謝され尿酸となる。ヒトを含む霊長類の一部では、尿酸

分解酵素であるウリカーゼuricaseは偽遺伝子となっており、その機能が欠損している。このため、ウリカーゼをもつマウスなどと比較すると、ヒトの血清尿酸値は高値を示す。血中に尿酸が過剰に存在する状態である高尿酸血症は、痛風や高血圧のリスクとなるなど、過剰な尿酸の不利益は広く知られている。一方で、尿酸は強力な抗酸化作用を有し、ヒトの血中における第一の抗酸化物質として(同じく抗酸化物質であるビタミンCの約6倍の濃度で存在する)、長寿(あるいはアンチエイジング)に関連する可能性も考えられている²⁾。

2. 腎臓における尿酸の動態

腎臓における尿酸の動態では、再吸収や分泌をつかさどる尿酸輸送体が重要な役割を担っている。腎糸球体において原尿中に濾過された尿酸は、その大部分が近位尿細管で再吸収される。ヒトの腎臓における生理学的な尿酸の再吸収は、主にURAT1³⁾およびGLUT9⁴⁾の2つの尿酸再吸収輸送体が担っている。*in vitro*の検討において、URAT1とGLUT9はどちらも高尿酸血症治療薬ベンズプロマロンにより、その再吸収機能が抑制される。

最近の研究により、尿酸分泌をつかさどる輸送体ABCG2/BCRP(ATP-binding cassette, subfamily G, member 2)が見出されており、その遺伝子変異が痛風の主要な原因の一つであることも判明している⁵⁾。

*¹防衛医科大学校分子生体制御学講座

(〒359-8513 所沢市並木3-2)

*²東京薬科大学病態生理学教室

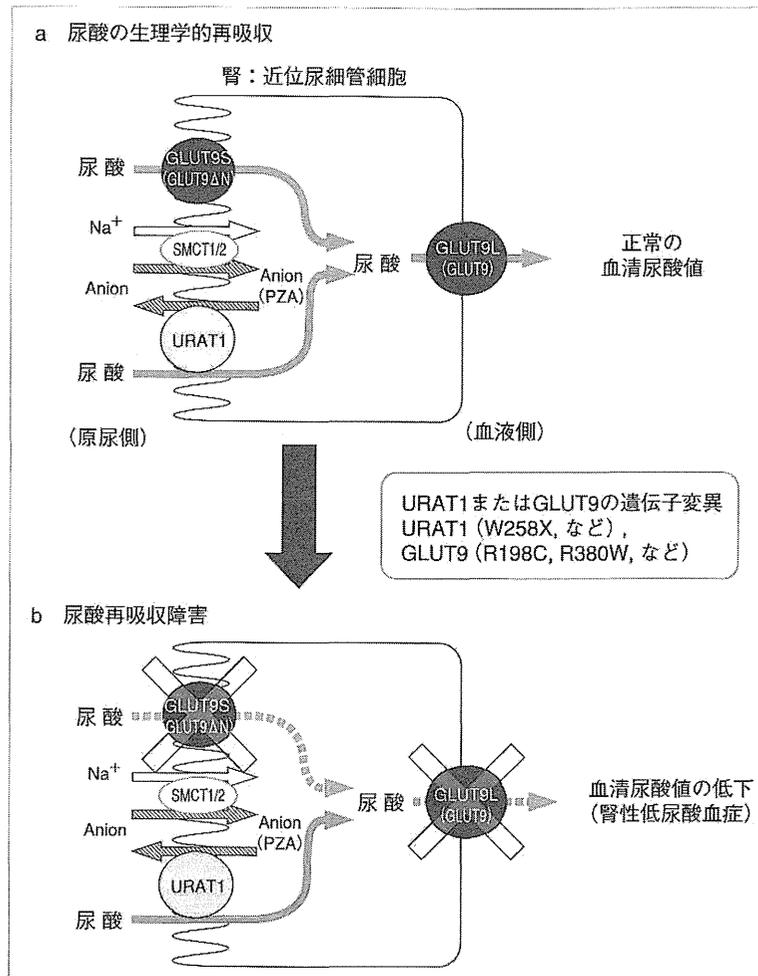


図 腎臓における尿酸の生理学的再吸収および障害の分子機構

腎臓の近位尿管細胞における尿酸再吸収および障害の分子機構を示す。
 a：尿酸の生理学的再吸収モデルにおいて、尿酸は原尿側から血液側へ、URAT1 および GLUT9 (アイソフォームである GLUT9L と GLUT9S に分けて表示している) という2つの膜輸送体を介して再吸収される。
 b：URAT1 または GLUT9 に遺伝子変異があり、再吸収機能が低下すると、血清尿酸値は低下する (ここでは一例として、GLUT9 に遺伝子変異があった場合を示している)。PZA は URAT1 輸送体において尿酸と交換輸送され、尿酸の再吸収を促進することから、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別にピラジナミド負荷試験が使用できる。しかし、URAT1 または GLUT9 の遺伝子変異を直接解析した方が、被検者に対する負担が軽く、かつ簡便である。

3. 腎性低尿酸血症の発症機序と分類

URAT1 または GLUT9 の遺伝子変異により、近位尿管における尿酸の再吸収機能が低下すると、原尿からの尿酸の再吸収は減少し、尿中への尿酸排泄が増加する。このため、血中の尿酸値は

減少し、腎性低尿酸血症が引き起こされる (図)。

腎性低尿酸血症の原因となる遺伝子変異にはいくつかのパターンが知られており、URAT1 遺伝子の機能消失変異である「W258X」変異³⁾ (URAT1 遺伝子の258番目のアミノ酸であるトリプトファン

表 腎性低尿酸血症の主な鑑別疾患

- A. 尿酸排泄亢進型低尿酸血症
1. 腎性低尿酸血症 (1型: URAT1 異常症, 2型: GLUT9 異常症, 3型 (?): 遺伝子未同定)
 2. Wilson 病
 3. Fanconi 症候群
 4. ADH 不適合分泌症候群 (SIADH)
 5. 悪性腫瘍
 6. 糖尿病
 7. 薬物の使用 (benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone 等)
 8. 妊娠
 9. 難治性下痢
- B. 尿酸産生低下型低尿酸血症
1. 特発性尿酸産生低下型低尿酸血症
 2. キサンチン尿症 (タイプ I, タイプ II)
 3. モリブデンコファクター欠損症
 4. purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症
 5. phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) 合成酵素活性低下症
 6. 重症肝障害
 7. 薬物の使用 (allopurinol 等)
 8. るいそう

ン (W) に対応するコドンが終止コドン (X) となる変異) は日本人の腎性低尿酸血症患者に最も高頻度に認められる。GLUT9 遺伝子では、やはり機能消失変異である「R198C」および「R380W」変異 (GLUT9 遺伝子の 198 番目または 380 番目のアルギニン (R) に対応するコドンがそれぞれシステイン (C) またはトリプトファン (W) となる変異) が、腎性低尿酸血症患者における遺伝子変異として最初に報告された⁴⁾。「R198C」および「R380W」はともに GLUT9 の膜貫通領域近傍の塩基性アミノ酸が中性アミノ酸に置換される変異で、これにより膜貫通部位の構造変化が引き起こされ尿酸輸送機能が消失するという機序が考えられている¹⁾。

URAT1 遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症を「腎性低尿酸血症 1 型」、GLUT9 遺伝子変異により引き起こされる腎性低尿酸血症を「腎性低尿酸血症 2 型」と呼ぶが、URAT1 と GLUT9 のいずれにも変異を認めない症例が確認されていることから、「腎性低尿酸血症 3 型」⁶⁾ の存在が示唆される (表)。

III. 診断および臨床検査

現時点では腎性低尿酸血症の診断・治療ガイドラインは存在しない。健康診断等で偶然発見されることが多いが、合併症を発症して初めて診断されることもある。血液・尿検査所見、合併症などを参考にして診断する。病型の判別には薬剤負荷試験が用いられることもあるが、患者への負担を考慮すると、尿酸輸送体の遺伝子検査によるタイプ分けが現実的であると考えられる。

1. 自覚症状・他覚症状

ほとんどの例では特別な自覚症状や他覚症状はなく、健康診断で偶然見つけることが多い。運動後に急性腎不全を発症する場合や尿路結石の症状を呈することがある。

2. 血液検査 (血清尿酸値)

低尿酸血症の基準について、過去の報告によれば血清尿酸値を「1.5 mg/dL 以下」とするものから「4.0 mg/dL 以下」とするものまで幅がある⁷⁾。一般にその基準を「2.0 mg/dL 以下」とするものが多いが、この場合、URAT1 や GLUT9 のヘテロ変異による軽度の低尿酸血症患者 (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。

3. 尿検査 (尿中尿酸排泄率 (尿酸クリアランス比))

腎臓から尿中への尿酸排泄亢進の有無を検査するため、尿中尿酸排泄率 fractional excretion of uric acid (FE_{UA}) を測定する。FE_{UA} はクレアチニンクリアランスと尿酸クリアランスの比であり、1 回の採血および一時尿または蓄尿の検体を用い、以下の計算式により算出する。

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

(ただし、UUA は尿中尿酸値 (mg/dL), SCr は血清クレアチニン値 (mg/dL), SUA は血清尿酸値 (mg/dL), UCr は尿中クレアチニン値 (mg/dL) を指す)

FE_{UA} の基準値は 5.5~11.1% である。腎性低尿酸血症患者では 50% を超えることもある。

4. 病型鑑別（ピラジナミド負荷試験、遺伝子検査）

結核治療薬ピラジナミドの代謝産物であるピラジンカルボン酸（PZA）と尿酸は、URAT1において交換輸送され、尿酸の再吸収を促進する。したがって、正常なURAT1をもつ場合、ピラジナミド負荷試験により尿酸再吸収の増加を示す。逆に、URAT1の機能が低下している腎性低尿酸血症1型においては、ピラジナミド負荷試験では尿酸再吸収の増加が認められないか、もしくは増加の程度は少ない。一方、GLUT9輸送体はPZAを輸送しないため、腎性低尿酸血症2型では正常と同様の尿酸再吸収の増加を示す^{4,6,8)}。

しかし、臨床の現場でピラジナミド負荷試験などの薬剤負荷試験を行うことは、患者に対する負担が大きい。そのため、腎性低尿酸血症1型と2型の鑑別には、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. 鑑別疾患

鑑別疾患としては、キサンチン尿症やFanconi症候群など既知の遺伝性疾患のほか、薬物使用による近位尿細管障害などの病態が含まれる（表）。

IV. 治療

腎性低尿酸血症に対する根治療法は存在せず、合併症に対しては対症療法（尿路結石に対して鎮痛剤投与や補液など、急性腎不全に対して利尿剤投与や水分管理など）を行う。腎性低尿酸血症そのものの予後は良好であり、合併症の予防を念頭

に置いて対処する。

患者には運動前に数100 mL程度の十分な水分摂取を薦め、また運動前日の飲酒を避けることで、脱水による合併症の誘発を予防する。特に、NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）服用後の無酸素運動は運動後急性腎不全を誘発しやすいことが知られており、患者には注意喚起すべきである。

文 献

- 1) Kawamura Y, Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al : Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30 : 1105-1111, 2011
- 2) Hediger MA : Kidney function : gateway to a long life? *Nature* 417 : 393-395, 2002
- 3) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, et al : Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417 : 447-452, 2002
- 4) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, et al : Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 83 : 744-751, 2008
- 5) 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* 1 : 5ra11, 2009
- 6) 松尾洋孝, 四ノ宮成祥 : 代謝 臨床分野での進歩 腎性低尿酸血症の遺伝学. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* 2012, pp145-154, 中外医学社, 東京, 2012
- 7) 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
- 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, pp9-20, 中外医学社, 東京, 2010

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, PIA2</i>	21
2008	Döring, et al.	1,644人 [4,162人] [4,066人] [1,719人]	ドイツ人Augsberg [ドイツ人Augsberg] [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

るウリカーゼが欠損している。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⁾。ウリカーゼ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、尿酸はウリカーゼ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、ヒトにおいてはウリカーゼが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

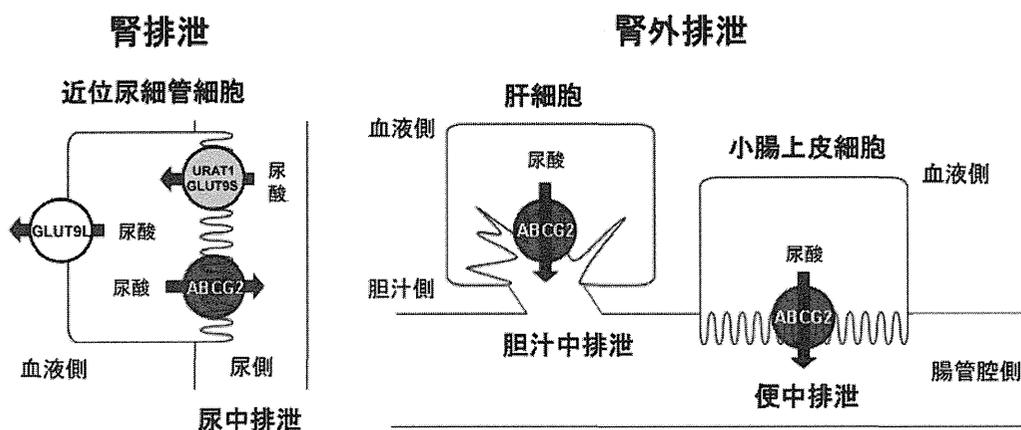


図1 尿酸トランスポーターを介した尿酸の再吸収および排泄の分子機構 (文献28より引用, 改変)
 URAT1とGLUT9は尿酸再吸収トランスポーターとして腎臓の近位尿細管における尿酸の再吸収を司る。一方で、ABCG2は尿酸排泄トランスポーターとして、腎臓からの尿酸排泄に加えて、腸管への尿酸排泄(腎外排泄)を司ることが示唆されている。

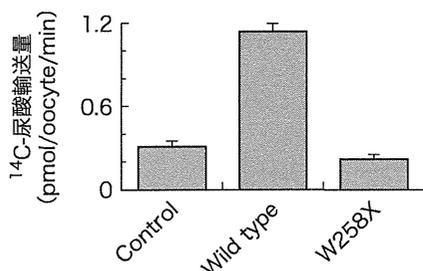


図2 *URAT1* 遺伝子の病因変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献4より引用, 改変)
*URAT1*の野生株(wild type)と変異体(W258X)をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて、RI標識した尿酸の輸送能を評価した。*URAT1*の野生株においては著明な尿酸輸送能を示し、変異体(W258X)では機能が消失し、腎性低尿酸血症1型の病因変異であることが示唆された。Controlは*URAT1*を発現させていない卵母細胞の解析結果を示す。

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ブロマロン(別名フェブズ)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一塩基多型 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。URAT1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、URAT1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、URAT1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

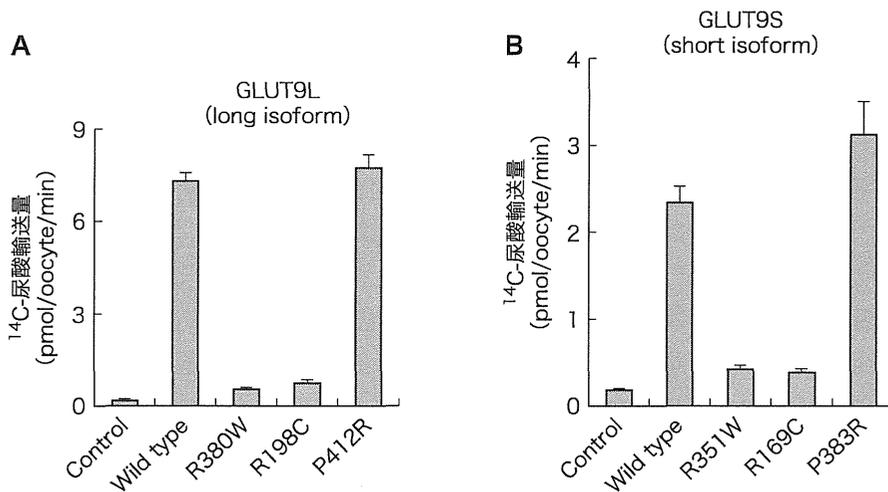


図3 *GLUT9* 遺伝子の病因変異による尿酸輸送能の著明な低下 (文献13より引用, 改変)
GLUT9 の野生株 (wild type) と変異体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させて, RI 標識した尿酸の輸送能を評価した。*GLUT9* の long isoform (*GLUT9L*), short isoform (*GLUT9S*) とともに, 野生株においては著明な尿酸輸送能を示し, 変異体のうち R198C と R380W (*GLUT9S* では R169C と R351W に相当) では機能がほぼ消失し, 腎性低尿酸血症 2 型の病因変異であることが示唆された。Control 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, 血清尿酸値が 1.0 mg/dl 以下, FEUA 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ブ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 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質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 (Km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Km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与す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

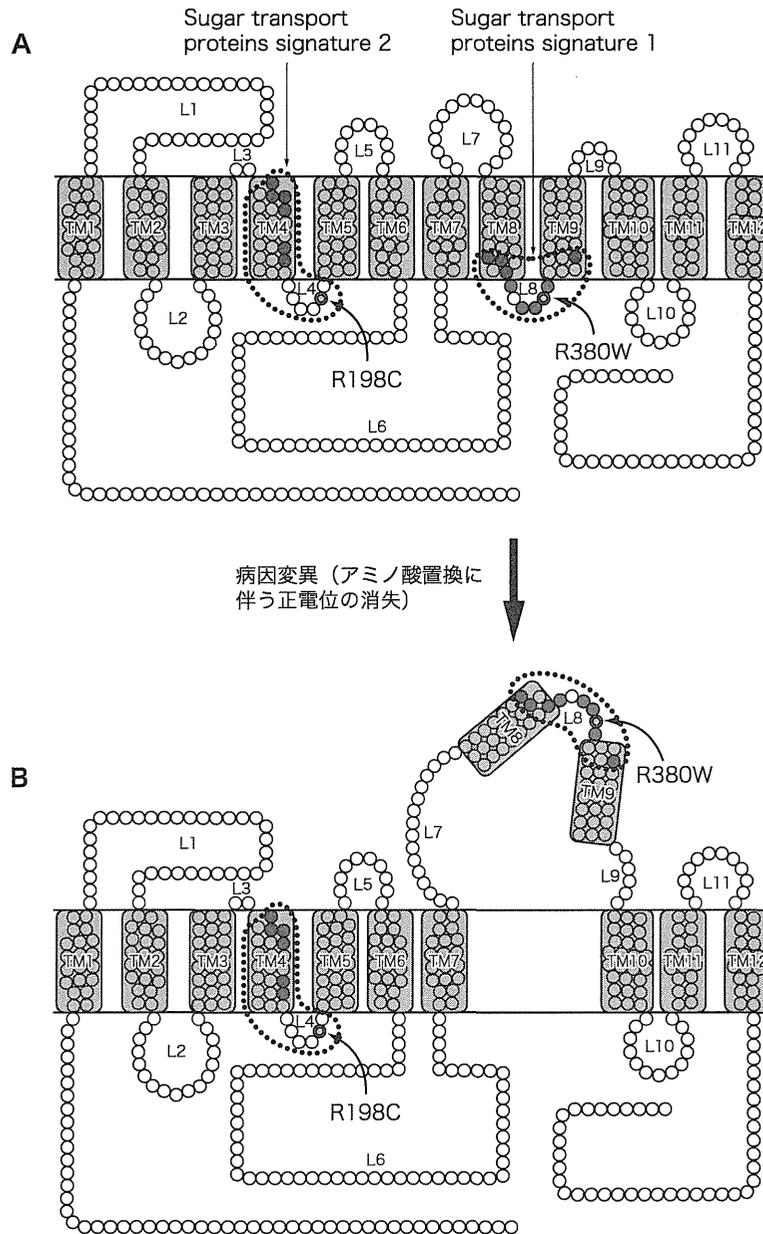


図4 GLUT1 および GLUT9 に共通する病変変異による細胞内アンカー機能不全 (文献20より引用, 改変)

- 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。