

改善していた。このうち、診断時の高 Ca 血症は 1 名のみに認めた。したがって、発症時の血清 Cr 上昇に高 Ca 血症が大きく関与しているとは言えず、アシドーシスや脱水の関与が大きいと推定される。最終観察時点での腎機能低下は 5 名 (7.7%) であり、このうち 3 名は成人発症例であった。いずれにしても、中年以降での腎機能低下に留意していく必要があると思われる。

成長に関しては、アルカリ補充によって身長・体重が有意に改善していた。最終的にはほとんどの症例で社会的にほとんど問題がないレベルまで成長がキャッチアップすることが示された。

治療に関しては、全例でアルカリ補充療法が施行されており、成長とともに体重あたりのアルカリ必要量が減少する傾向にあった。

E. 結論

RTA の全国疫学調査を行った。原発性の 2 型、3 型 RTA はきわめてまれであった。1 型については、幼少児期の発症でも常染色体優性遺伝の可能性がある。発症時には高アンモニア血症を高頻度に認めるとともに、近位尿細管障害の存在も示唆された。アルカリ補充療法でおおむね良好な成長発育が得られていたが、長期予後として腎機能低下に留意する必要がある。今後、遺伝子解析を進め、臨床症候との関連性を調査する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto

H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2993-3003, 2013

2. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2123-30, 2013

3. Devuyst O, Igarashi T: Renal Fanconi syndrome, Dent's disease and Bartter's syndrome. Pp 553-568, edited by Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, Elsevier, Amsterdam, 2013

4. Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S. LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013; doi: 10.1093/ndt/gft359

5. Sekine T, Komoda F, Miura K, Takita J, Shimadzu M, Matsuyama T, Ashida A, Igarashi T. Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2013 (in press)

6. 五十嵐隆:小児患者の成人への移行を支援しよう、日本医事新報 4649: 3, 2013
 7. 細谷龍男、金井好克、五十嵐隆、内田信一:トランスポーター異常による腎疾患、Nephrology Frontier 12: 140-149, 2013
 8. 五十嵐隆:水・電解質・酸塩基平衡を理解するための基本概念、小児内科 45: 1528-1532, 2013
 9. 五十嵐隆: Hospital induced hyponatremia. 小児内科 45: 1579-1582, 2013
 10. 五十嵐隆:わが国の小児医療・小児科学の課題、東京小児科医会報 32:35-38, 2013
 11. 五十嵐隆:アジュバントを含む不活化ワクチン接種後の副反応について、日医雑誌 142: 1758, 2013
 12. 五十嵐隆: 遺伝性腎疾患の原因遺伝子一覧、臨床腎臓内科学、p715-718、安田隆、平和伸仁、小山雄太編集、南山堂、東京、2013
 13. 三浦健一郎:近位尿細管機能検査. 小児科診療 76 増: 47-52, 2013
 14. 三浦健一郎:腎疾患に対する薬剤の使用方法—Fanconi 症候群/Lowe 症候群. 腎と透析 74 増: 290-292, 2013
 15. 三浦健一郎:パラアミノ馬尿酸クリアランス. 小児内科 45: 931-932, 2013
 16. 三浦健一郎:脱水症と輸液療法. 監修:五十嵐隆, 渡辺博. 今日の臨床サポート. 永井良三, 福井次矢, 木村健二郎, 上村直実, 桑島巖, 今井靖, 嶋田元, 編. エルゼビア・ジャパン, 2013 (ウェブサイト: <http://clinicalsup.jp/jpoc/>)
 17. 三浦健一郎:小児脱水症に対する輸液療法の基本. 小児内科 45: 1542-1547, 2013
 18. 三浦健一郎:眼瞼浮腫. 小児内科 45: 1781-1782, 2013
- 2) 学会発表
1. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. International Pediatric Nephrology Association 2013, Shanghai, China, September 1, 2013
 2. 三浦健一郎:CKD 診療ガイドライン 2013:小児CKDの治療. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月28日
 3. 三浦健一郎:Osmotic demyelination syndrome~どうする?低Na血症の補正~ Renal Weekend 2013—研修医のための輸液セミナー, 大阪, 2013年9月15日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

難治性尿細管疾患（ネフロン癆）に関する研究

研究代表者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

分担研究者 竹村 司 近畿大学医学部小児科学教室主任教授

研究要旨

ネフロン癆は、小児末期腎不全による透析原因として、約 4~5% を占める疾患である。これまでに全国から、「髓質中心の嚢胞があり拡張した尿細管と間質障害、硬化糸球体の出現」という組織学的特徴と「尿所見が軽微にもかかわらず腎機能が、比較的若年で進行する」といった臨床的特徴とを兼ね持ったネフロン癆疑いの患者 32 名の遺伝子解析を実施した。患者背景としては、学校検尿や健康診査などの尿検査による異常は、26.6% と低値であり、また健診や他疾患罹患時の採血による腎機能障害の指摘が 26.6% 存在しており、この疾患の早期発見の困難さを示していると思われた。一方、本症における尿細管障害のための尿糖が発見動機となったものや、多飲・多尿・夜尿、あるいは身体発育不良などが、早期発見の契機となる可能性がある。遺伝子解析は、Salomon らのアルゴリズム (Pediatr Nephrol 2009) を一部改編したプロトコールで実施し、*NPHP1* に加えて *NPHP4* を加え、また思春期ネフロン癆の原因遺伝子である *NPHP3*、乳児ネフロン癆の遺伝子である *NPHP2* についても解析した。その結果 *NPHP1* のみに異常を有するものが 9 例 (large deletion 7 例、partial deletion 1 例、E677Q 1 例) で、全体の 28% を占めた。この頻度は、欧米での報告 (30~40%) と比べてやや少ない傾向であったが、日本人の *NPHP1* の異常は、large deletion によるものが多かった。もう一つの若年型の遺伝子である *NPHP4* では、2 例が IVS-20T>A、1 例が D886G の変異、1 例が L939Q の変異であり、この症例は Joubert 症候群を呈していた。頻度は、全体の 12.5% であった。*NPHP5* は、兄弟例で 2 名の partial deletion を認めた (6.7%)。一方、これまで乳児型の責任遺伝子として認識されてきた *NPHP2* の異常が、24 歳の男性で、5' -UTR の promoter 領域に変異があることを突き止めた。また、*NPHP1* の exon 16: G547* と exon 1: S80L をそれぞれ 1 個ずつ有する compound heterozygote と *NPHP3* (A150V:exon2) と *NPHP4* (D1089G:exon23) の compound heterozygote、さらに、*NPHP1*: E677Q と *NPHP3*: E642L の compound heterozygote の存在も明らかになった。現在のところ、これら *NPHP* 遺伝子に異常を認めたものは、全体の 56.2% であり、約 43.8% 症例では、臨床組織学的にネフロン癆が疑われても、解析した *NPHP* 遺伝子に異常を認めないものであり、これ以外の *NPHP* 遺伝子、あるいは未知の遺伝子である可能性、またネフロン癆とは異なった疾患を解析している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ネフロン癆は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり、組織学的には進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。*NPHP1* は若年性ネフロン癆の主なる責任遺伝子であり、nephrocystin 分子をコードする。Nephrocystin は、腎では尿細管上皮細胞の primary cilia の transition zone に存在し、focal adhesion kinase 2、tensin、p130Cas、filamin などと連携する docking protein として細胞対細胞、細胞対細胞外マトリックスのシグナル伝達にかかわるとともに、actin-cytoskeleton の制御により、腎尿細管上皮細胞の細胞極性に関する役割も併せ持つ。したがって、nephrocystin 分子に異常を生じると、細胞と細胞外マトリックスとのシグナル伝達、細胞間接着、細胞骨格、細胞極性や cilia の機能、細胞内情報の核内への移行に障害が生じ、腎尿細管上皮の構造的・機能的障害を引き起こすことが推察される。欧米諸国での報告では、若年性ネフロン癆患者の約 60~70% の症例で *NPHP1* の欠失や遺伝子変異などの異常が発見される。また欧米では、本症が疑われた場合は、まず *NPHP1* と *NPHP4* の遺伝子解析が行われ、異常が認められた場合には通常確認のための腎生検は行われず、一方、我が国では、遺伝子診断が浸透しておらず、確定診断のために腎生検が実施されることが多い。しかも、腎生検が実施される時期は、本症の進展期~末期であるため、診断はついても、進行を遅らせる処置すら実施できない。その上、小児末期腎不全者における本邦における本症

の占める頻度さえ、いまだ詳細が不明である。この研究では、(1) 日本全国規模における若年性ネフロン癆の患者実態の把握、(2) 小児期末期腎不全者における本症の占有率の推定、(3) 日本人若年性ネフロン癆患者における責任遺伝子の調査と解明、(4) 早期遺伝子学的診断法の導入と腎生検の回避、を目的として立案した。

また今年度は、*NPHP* 遺伝子の exon 数の多さ、また判明している *NPHP* 遺伝子は、全部で 13 個あるため、crude な screening として、*NPH1* (nephrocystin-1)、*NPH2* (inversin)、*NPH3* の免疫組織学的手法を取り入れた。

B. 研究方法

- 1). 文書でのインフォームドコンセント、院内倫理委員会での承認を得て、患者より DNA サンプリングを行った。
- 2). 患者より、末梢血を採取し、フィコールパークにて白血球を分離した後、ゲノム DNA を得る。方法は、Salomon らのアルゴリズム (Pediatr Nephrol 2009) を一部改編したプロトコールで実施し、*NPHP1* に加えて *NPHP4* を加え、また思春期ネフロン癆の原因遺伝子である *NPHP3*、乳児ネフロン癆の遺伝子である *NPHP2* についても解析した。
- 3). 得られた PCR 産物は、ダイレクトシーケンシング法で配列と遺伝子変異を検討する。
- 4). 患者実態調査の整理を行う。初期症状、発見 (診断時) 年齢、末期腎不全に至る期間、全小児期末期腎不全に占める本症の割合について検討する。
- 5). 得られた解析データを基に、日本人若年性ネフロン癆患者の責任遺伝子の実態の解

明、欧米諸国との遺伝子学的相違、また、症状や末期腎不全移行時期の差などを明らかにする。

C. 研究結果

1). 患者の特徴

解析した 32 例の男女比は、17:15 であり、性差はなかった。腎機能障害の発見時年齢は、2~38 歳（中央値：12.5 歳）であった。発見動機は、学校検尿や発育健診での尿異常が 8 例（25%）、多飲・多尿・夜尿などの症状が 2 例（6.2%）、低身長や身体発育障害が 6 例（18.7%）、肺炎などの他疾患時における偶然の採血や会社健診が 9 例（28.1%）、学校検尿での尿糖指摘が 2 例（6.2%）、弱視や網膜色素変性症などの眼症状が 2 例（6.2%）、貧血が 1 例（3.1%）、同胞が本症と診断されたことを契機に発見された者が 2 例（6.2%）であった。尿中 β 2-microglobulin (MG) の異常は（spot 尿で 300 ug/mL 以上、もしくは β 2-MG/尿中 creatinin >3.5）は、調査のできた 26 例中 21 例で認められたが、残りの 5 名では正常範囲内であった。

2). 遺伝子解析

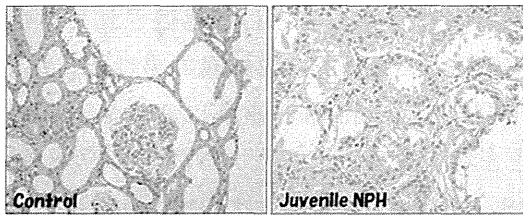
患者 32 名の遺伝子解析を実施した。その結果 *NPHP1* のみに異常を有するものが 9 例（large deletion 7 例、partial deletion 1 例、E677Q 1 例）で、全体の 28% を占めた。この頻度は、欧米での報告（30~40%）と比べてやや少ない傾向であったが、日本人の *NPHP1* の異常は、large deletion によるものが多かった。もう一つの若年型の遺伝子である *NPHP4* では、2 例が IVS-20T>A、1 例が D886G の変異、1 例が L939Q の変異であり、この症例は Joubert 症候群を呈していた。頻度は、全

体の 12.5% であった。一方、これまで乳児型の責任遺伝子として認識されてきた *NPHP2* の異常が、24 歳の男性で、5'-UTR の promoter 領域に変異があることを突き止めた。また、*NPHP1* の exon 16: G547* と exon 1: S80L をそれぞれ 1 個ずつ有する compound heterozygote と *NPHP3* (A150V:exon2) と *NPHP4* (D1089G:exon23) の compound heterozygote、さらに、*NPHP1*: E677Q と *NPHP3*: E642L の compound heterozygote、*NPHP4* 間の compound heterozygote 存在も明らかになった。現在のところ、これら NPHP 遺伝子に異常を認めたものは、全体の 56.2% であり、残りの 44% 症例では、臨床組織学的にネフロン瘻が疑われても、解析した NPHP 遺伝子に異常を認めないものであり、未知の遺伝子である可能性、また異なった疾患を解析している可能性が示唆された。

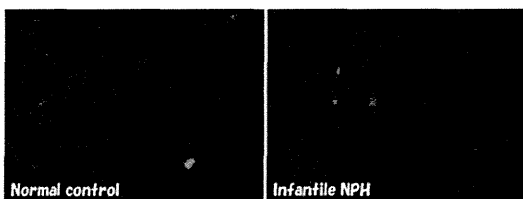
3). 免疫組織学的検討

NPHP1 の産物である nephrocystin-1 は、市販の抗体（Santa Cruz Biotechnology, Inc.）を用い、*NPHP2* と *NPHP3* については、他の尿細管構築分子と交差性のない peptide を、それぞれ 3 種類選出し、家兎にアジュバントとともに免疫し、peptide 抗体を作成した。*NPHP2* については、KFMAPGEVDTQDKNKQTAL、LMENNADPNIQDKEGRTAL、NLQSATQPKN の 3 種類、*NPHP3* については、HDRDKVKRQFKIFRETKENEI、CNEKKQYDKAEELYERAL、SLKTAHSPNVFLQQGQR の 3 種類を同時に認識する peptide 抗体を作成した。いずれも尿細管選択的に発現していた。

NPH1 (Nephrocystin-1)



NPH2 (Inversin)



NPH3



D. 考察

紹介患者の背景は、学校検尿での尿異常の指摘がわずか 25% と、この疾患の早期診断の難しさを示している。同様に、健診や他疾患罹患時の採血による腎機能障害の指摘が 28.1% 存在していることから、さらに本症の診断の困難さを物語っている。一方、尿糖、多飲・多尿・夜尿症、体重増加不良や貧血は、比較的早期発見の契機となる症状であり、注意を要する。また、この疾患を周知している眼科医からの紹介例もあった。尿中 β 2-MG の増加も全例で認められる訳ではなく、正常例もあり、ある一定の本症を疑う指標とはなるが、完全なものではない。

現在のところ、これら NPHP 遺伝子に異常を認めたものは、全体の 56.2% であり、残りの約 44% 症例では、臨床組織学的に

ネフロン癆が疑われても、解析した範囲内の NPHP 遺伝子に異常を認めないものであり、未知の遺伝子である可能性、また異なった疾患を解析している可能性が示唆された。最近になり、乳児型の遺伝子である NPHP2 が思春期ネフロン癆患者に compound heterozygote として認められる報告や、異種の NPHP 遺伝子異常を 1 個ずつ有する compound heterozygote が存在することも報告され、日本人のネフロン癆患者でも同様なパターンが存在することが示唆された。ネフロン癆の主責任遺伝子である *NPHP1* の異常は、欧米に比べてやや頻度が低く、また点変異は少なく、large deletion が多かった。腎外症状としての眼病変は、同じ deletion を示す症例でも、存在するもの、しないものと一定の傾向がなく、その機序についてはいまだ不明である。また、*NPHP4* は、関連のない 2 例で、IVS-20T>A を認めたことから、日本人における hot spot である可能性もある。また、Joubert 症候群において、これまでに国内外での報告のない *NPHP4* の異常 (Exon 21, TT→AA, L939Q) が証明された。

NPHP 遺伝子は、現在 13 種類同定されている。*NPHP1* 異常の頻度も 25% 程度であり、exon 数の多さを考慮した時、確定診断のための多大なコストと労力が必要となり、ルーチン化することは困難であると思われる。そこで *NPHP1*、*NPHP2*、*NPHP3* の免疫組織学的解析を first screening とすることを考えた。特異的な抗体が得られたが、必ずしも蛋白発現レベルと遺伝子異常が相関する訳ではなく、蛋白発現減弱例では、やはり虱潰しの遺伝子解析が必要と

なる。

E. 結論

全国から、「髓質中心の嚢胞があり拡張した尿細管と間質障害、硬化糸球体の出現」という組織学的特徴と「尿所見が軽微にもかかわらず腎機能が、比較的若年で進行する」といった臨床的特徴とを兼ね持ったネフロン癆疑いの患者 32 名の遺伝子解析を実施した。その結果、わが国でも欧米と同じく、*NPHP1* に異常を有するものが、もっとも多く、また large deletion 例が多かった。次いで *NPHP4* の異常であった。また、同一 *NPHP* 遺伝子間、異なる *NPHP* をまたがる compound heterozygote が欧米での報告と同様に、わが国にも存在していた。

F. 研究発表

1) 国内

論文発表

1. 竹村 司：「ネフロン癆」 先天代謝異常ハンドブック 遠藤文夫 編集 中山書店 東京 P. 334～335 (著書・分担執筆)
2. 竹村 司：「ネフロン癆」 腎臓症候群 (下巻) 槇野博史 編集 日本臨床社 東京 P. 555～557 (著書・分担執筆)

学会発表

1. 第 35 回日本小児腎不全学会 (平成 25 年 10 月 24～25 日) ネフロン癆の組織像を呈し、身体的特徴より Jeune 症候群の診断に至った 1 例 山村 智彦 松戸市立病院 小児医療センター小児科 (遺伝子解析を実施)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

腎性低尿酸血症の全国の実態把握

研究分担者 四ノ宮 成祥（防衛医科大学校・分子生体制御学講座・教授）

研究要旨

腎性低尿酸血症 (RHUC) は、近位尿細管における尿酸の再吸収不全に起因する尿酸輸送体病である。本疾患は、重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を引き起こすにも関わらず、病名の認知度が低いことから正確な実態は把握されておらず、多くの症例で合併症を含めて適切に診断、治療がなされていない。そのため、本疾患の分子病態を明らかにして、合併症の予防法や治療法を確立するとともに、本疾患に関する医学的知識の普及を図る必要性がある。

申請者らは、これまでにRHUCの2病因遺伝子を同定しており、RHUCは1型（尿酸輸送体 Urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) 遺伝子の変異が原因）と2型（同じく Glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) 遺伝子の変異が原因）に分類されるようになった。また分類不能型とされるRHUC3型の存在を明らかにしている。申請者らは、本疾患に関して国内外でも最大規模の症例数を有するのみならず、本疾患の遺伝子解析における十分な経験、知識及び技術をもとに独創的な研究を展開している。

本研究では、全国から集められたRHUC症例の臨床データ解析を通し、各病型の鑑別法の検討や合併症を含む病態解析の進展を目指した。合わせて、複数の大規模健康診断結果を解析した。関連学会員へのアンケート調査から、血清尿酸値2.0 mg/dl以下のRHUCは179例あり、そのうち運動後急性腎不全の合併は6.1% (11例)、尿路結石の合併は6.1% (11例)であった。また、健康診断受検者5,019人において血清尿酸値2.0 mg/dl以下は9例 (0.18%)あり、3.0 mg/dl以下の軽度低下例は126例 (2.51%)認められた。腎性低尿酸血症50名の遺伝子変異解析から、GLUT9のR380W変異を認める新規症例（既報の1家系以外で初めての症例）を同定した。さらに、腎性低尿酸血症の症例を対象に、RHUC1型と2型の遺伝子関与の度合いについての解析を実施し、新規及び既知の遺伝子変異について報告した。これらの解析を通じて、RHUC3型の希少な症例を収集する体制を整備するとともに、アレイCGH解析や次世代シーケンサー等を活用した研究基盤を構築した。これにより、すでに腎性低尿酸血症3型の候補遺伝子を見出しており、来年度以降にその原因遺伝子の同定が期待できる。診断指針・診断基準やガイドラインについても今後関連学会にて議論を実施するとともに、パブリックコメントを求めて、来年度以降の2年間以内での策定を目指している。このように本研究事業の成果として、今後近い将来に於いて新たな原因遺伝子が明らかになるとともに、それによる分子病態の理解の促進、さらには診断基準の策定のための知見が得られることが期待できる。

A. 研究目的

腎性低尿酸血症は、血清尿酸の低値を特徴とする遺伝性の尿酸輸送体病である。比較的稀な疾患であり、高い血清尿酸値を特徴とする高尿酸血症に比して医療従事者においてもその知名度は低く、合併症である重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて発見されることが多い。その認知度の低さゆえに、患者数などの正確な実態は把握されておらず、合併症に対する対応を含めて多くの例で適切な診断、治療が成されていないのが現状である。重篤な運動後急性腎不全は、透析導入につながる重大な合併症であり、患者の将来に大きな影響を与えるものである。本研究の目的は全国からの腎性低尿酸血症例を収集し、また複数の大規模健康診断データを活用することにより、本疾患に関する情報を集積し、診断方法を確立することである。その上で、低尿酸血症の実態を把握し、疾患の認知度を向上させるとともに、合併症の効果的な対応策や予防法等を開発することを目指している。

申請者らは、腎性低尿酸血症 1 型及び 2 型の病因遺伝子が、それぞれ *URAT1* (Enomoto et al., *Nature*, 2002) 及び *GLUT9* (Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008) であることをこれまでに報告してきた。後者の報告においては、2 万人以上の自衛隊員を対象とした大規模健康データベースを活用して低尿酸血症の症例スクリーニングを行い、希少疾患の原因遺伝子の解明と分子病態の解明に結びつけることができた。また、申請者らの解析によって、腎性低尿酸血症は、1 型及

び 2 型いずれにも属さない分類不能型 (3 型) も存在することが明らかとなり、それぞれ異なる遺伝子異常における疾患の分子機構の解明とそれに基づく予防法の開発が必要とされている。

これまで、申請者らは、腎性低尿酸血症 1 型および 2 型の病因遺伝子診断法を世界に先駆けて開発し、総計 100 例以上に及ぶ腎性低尿酸血症の症例数の解析を積み重ねてきた。申請者らはさらに、多施設間研究を展開することにより、最近、*ABCG2* が尿酸排泄輸送体として重要な機能を握っていることが見出しており、これにより新たな尿酸排泄・再吸収機構を提唱している。このような、国内外でも類を見ない規模での多施設にわたる独創的解析が、疾患診断指針・基準の確立に向けた効率的研究の実施を可能にしている。さらに、複数の大規模健康診断の検体の収集も済ませており、今後の診断指針・診断基準やガイドラインの策定に向けて、詳細な保因者数の検討および無症候性低尿酸血症の実態把握を実施する体制が整っている。このような研究活動に加えて、遺伝学的解析による本症のサブタイプの解明や分子病態の理解に基づく効果的な合併症の予防の確立のための基盤となる研究の実施も目的とした。

B. 研究方法

これまでの申請者らの研究から、大規模な健康診断データベースの解析が、腎性低尿酸血症を含む尿酸関連疾患の症例の集積に有効であることが分かっている。したがって本研究では、長年の研究で得られたノウハウを活用して、下記の 1)

～3)の項目を実施した。これにより、腎性低尿酸血症1型、2型における全国的な実態を把握し、疾患情報の十分な集積を行うとともに、診断指針・診断基準やガイドラインの確立に向けた調査研究を行った。

本研究は下記の研究協力者他、多くの先生方との共同研究として実施した。

市田公美	東京薬科大学 教授
久留一郎	鳥取大学 教授
浜島信之	名古屋大学 教授
檀上稲穂	理化学研究所 研究員
松尾洋孝	防衛医科大学校 講師
高田龍平	東京大学病院 講師
崎山真幸	防衛医科大学校 研究員
中山昌喜	防衛医科大学校 研究員

研究方法の具体的な内容については、以下のとおりである。

1) 全国からの症例収集について

無症候性低尿酸血症症例の収集については、名古屋大学医学部予防医学教室・浜島信之教授との共同研究として、これまでに、静岡県と北海道での健康診断受検者を中心に約5,600例の遺伝子解析を実施した。そのうち、5,019例についての*URAT1*および*GLUT9*の遺伝子変異の解析結果に関しては、浜島教授（共同研究者）を中心とした解析内容として論文発表を実施した。なお、尿酸排泄に関わるトランスポーターである*ABCG2*遺伝子等についての遺伝子変異頻度解析で興味深い知見が得られたことから、申請者らを中心

として国際誌への複数の論文報告を実施した。

関連学会へのアンケート調査を実施した他、主に静岡県と愛知県（研究協力者；名大・浜島教授）において、合計10,000人以上を目標にサンプル解析の基盤を構築した。また、自衛隊員の健康診断を中心に約20,000人の健診データを解析して、低尿酸血症の頻度や症例の抽出を行った（担当；防衛医大・四ノ宮、松尾）。症候性低尿酸血症症例の収集については、防衛医大病院、慈恵医大病院及び全国の自衛隊病院などを受診した症例からの収集を進めた（担当；防衛医大・松尾、慈恵医大・市田）。また、研究班のホームページを通じて、遺伝子解析に関する情報提供を行うことにより、全国からの遺伝子解析の依頼についても対応した。なお、承諾を得た上で、可能な限り症例患者の血縁関係者にも調査への協力を求めることとした。これらの結果として、できるだけ多くの低尿酸血症の症例収集を進めるとともに、それらの症例を対象に腎性低尿酸血症1型（*URAT1/SLC22A12*）と2型（*GLUT9/SLC2A9*）の遺伝子関与の度合いについての解析を実施した。これにより、腎性低尿酸血症1型あるは2型以外の症例、すなわち分類不能型（3型）の症例を可能な限り多く収集し、3型の原因遺伝子同定のための研究基盤の構築を図った。

2) 臨床遺伝疫学的解析について

前項で集積された症例に対し、同意を得た後に、(i)有病率、(ii)各症例の検体データ（血液、尿検体など）や病歴など

の臨床的特徴について情報を収集した（担当；防衛医大・松尾、慈恵医大・市田）。さらに、(iii)原因遺伝子と考えられる尿酸輸送体について遺伝子解析を行い、解析結果を集計した（担当；防衛医大・松尾、慈恵医大・市田）。

特に、ゲノム解析においては、直接シーケンシング法のみでなく、ハイスループットな多型タイピングの方法についても解析法を開発し、迅速かつ低コストでの診断を可能とするための解析系を確立することとした（担当；防衛医大・四ノ宮、松尾）。これまでの解析により、腎性低尿酸血症1型または2型として説明できない希少な症例（分類不能型、3型の候補症例）を約20例抽出することができた。まず、3型の候補遺伝子と考えられる30遺伝子に注目し、次世代シーケンサーでの解析を実施した。次世代シーケンサーの解析結果から特に3型の可能性の高い症例を選び出し、エクソーム解析も併せて実施した。また、3型の候補症例については、アレイCGH解析を併せて実施して、病因となるcopy number variant (CNV)の同定を目指した（担当；理研・檀上）。さらに研究の進展に伴い、上記以外の遺伝学的解析法も併用して解析を継続中である。これらの解析により、1型、2型に引き続き、3型の候補遺伝子が既に同定されており、本研究事業により、そのための研究の基盤が確立された。引き続き行われる研究に於いて、新たな候補遺伝子の病因変異が同定された場合には、変異体の輸送機能を解析することによりトランスポーターとしての役割を検証中である（担当；東大・高田）。

3) 分子病態の解明及び診断基準の確立について

前項までの検体データや遺伝子情報に基づき、低尿酸血症の分子病態の解明及び診断基準の確立を目指す。これまでの1型と2型の鑑別方法では、患者にとって負担の大きい薬物負荷試験のみが有効であるとされていたことから、申請者らの研究では、これ以外の鑑別法として遺伝子解析による直接的な病型の鑑別法について検討した（担当；防衛医大・四ノ宮、松尾、慈恵医大・市田、東大・高田）。

現在、臨床の場合における低尿酸血症の診断は、血清尿酸値が2.0 mg/dl以下として行われることが多い。しかし、この基準には明確な根拠がないため、今回の集計をもとに、申請者らは合併症の頻度を勘案し、新たな低尿酸血症の診断基準の作成を検討している。これにより、不要な管理を防ぎ、指導及び治療を行うべき対象を明確にすることができる。

申請者らは、世界に先駆けて腎性低尿酸血症1型および2型の病因遺伝子の同定に成功するなど、本領域における研究実績を重ねてきた。また、症例数やその解析技術においても、国内外の研究グループの追随を許さないレベルにある。腎性低尿酸血症3型（あるいはそれ以降のタイプに相当するような）病因遺伝子同定においても、研究事業において、有力な候補遺伝子を同定することができた。これらの研究により、その分子病態の理解を進めることで、診断指針・診断基準やガイドラインの策定のための知見の蓄積を行った。

本研究には、尿酸代謝などを専門とする臨床グループや疫学および統計学の専門家が含まれており、トランスレーショナル研究の体制が整備を進めた上での研究実施を目途とした。本研究グループによる最近の尿酸輸送関連の研究成果として、高尿酸血症・痛風の主要病因遺伝子の同定(尿酸トランスポーター遺伝子：Matsuo et al. *Sci Transl Med*, 2009, 1, 5ra11)のほか、高尿酸血症の主要メカニズムにおいて尿酸トランスポーター遺伝子の腎外尿酸排泄の低下が重要であることを見出し(Ichida et al. *Nat Commun*, 2012, 3, 764)、これまでの定説を覆す日本発の成果とし発信されている。申請者らのこれらの尿酸関連研究に加え、本研究により全国からの情報を収集することで、腎性低尿酸血症に関する分子病態の解明や診断指針・基準及びガイドラインの確立を含めて、画期的な研究成果を発信するための環境づくりを行った。

(倫理面への配慮)

1) ヘルシンキ宣言及び倫理指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言(2013年 ブラジル フォルタレザ改訂版)に基づく倫理的原則、本試験実施計画書および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号」を遵守して実施した。また、処方情報解析研究は、文科省及び厚労省が策定した「疫学研究に関する倫理指針(平成20年文部科学省・厚生労働省告示第1号)」を遵守して実施した。この臨床研究の背景となる、低尿酸血症症例における臨床遺伝学的解

析や臨床データの解析については、既に関連する全ての研究実施機関における倫理委員会の承認を得ており、国内外でも最大規模の症例においてインフォームドコンセントを得ている状況である。さらに、健康診断データベースを用いた疫学的研究についても、各研究実施機関における倫理委員会の承認を得ており、研究の進展に応じて、順次、必要な追加・変更申請を実施しながら、期間内における研究を完結できる体制にある。このように、本研究は、倫理面への配慮においてスムーズに実施できる体制を構築しつつ行っている。

2) 試験倫理審査委員会による審査・承認

本研究は予め関連する実施計画書の内容、試験責任医師および研究分担者の適格性等について倫理審査委員会により審査を受け、承認を得てから実施している。研究の実施時においては、対象者(若しくは患者)に同意説明文書を用いてインフォームドコンセントを行い、文書にて同意が得られた人に研究に参加して頂くことにしている。取得したサンプルは、個人識別情報の匿名化を行い、解析結果および患者医療情報はスタンドアローンのコンピューターに保存している。また、遺伝子カウンセリングを希望する人には、対応できる体制を整えている。疫学研究に関しては、臨床研究の的確性について倫理委員会の承認を得てから実施した。

C. 研究結果

1) 全国からの症例収集

無症候性低尿酸血症症例の収集と頻度解析のために、自衛隊員の健康診断21,060例のデータ収集及び解析を行った。また、民間の健康診断についても、静岡

図1 関連学会員への
1次アンケート調査

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

あり (_____ 例) ・ なし

上記「あり」のうち、

・運動後急性腎不全の合併(_____ 例)

・尿路結石の合併 (_____ 例)

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

あり (_____ 例) ・ なし

記載医ご氏名 _____

貴施設及び _____

診療科名 _____

貴施設ご住所 〒 _____

お電話番号 _____

E-MAIL _____

ご協力ありがとうございました。

県浜松地区の健診サンプル 5,019 例について、健診データの収集とゲノム解析を実施した。北海道八雲地区での 570 例については、詳細な健診データとゲノムサンプルのほか、追加解析に備えて、血清と尿サンプルを収集した。症候性低尿酸血症症例の収集については、国内外の症例の臨床データとゲノムサンプルの収集に努めた。また、関連学会員への1次アンケート調査(図1)を行った結果、回答率は38.5%(330件中127件)であった。現時点での集計解析結果は次の通りである。すなわち、血清尿酸値 2.0 mg/dl以下の腎性低尿酸血症は179例あり、そのうち運動後急性腎不全の合併は6.1%(11例)、尿路結石の合併は6.1%(11例)であった。本調査においても、臨床医による腎性低尿酸血症の認知度が低い

ことが再認識され、本疾患の全国調査においては、関連学会員へのアンケート調査のみでなく、健康診断サンプルによる無症候性低尿酸血症を含めた実態調査を併用する必要性が示唆された。また、腎性低尿酸血症の症例報告を実施している研究グループなどと協力態勢をとりつつ、さらなる症例の集積に努めることが望ましいと考えられた。

さらに、1次アンケート調査で有効な回答の得られた関連学会員を対象に、詳細な2次アンケート調査を実施した。現在この結果を集計し、関連学会にて議論を実施する予定である。さらに、パブリックコメントを求めて、診断指針及びガイドラインの策定を目指す。また解析結果を報告する論文を準備中であり、より詳細な実態把握が進むことが期待される。

なお、血清尿酸値 $2.0\sim 3.0$ mg/dlの軽度低値例についても、研究班員の症例の検討を含めて、現在、継続的に調査を実施している。

2) 臨床遺伝疫学的解析

まず、健診サンプル 5,019 例について低尿酸血症の頻度解析の結果を示す(表1)。血清尿酸値 1.0 mg/dl以下の症例が

尿酸値 (mg/dl)	人数	累積人数	相対頻度(%)	累積相対頻度(%)
0.0-1.0	6	6	0.12	0.12
1.1-2.0	3	9	0.06	0.18
2.1-3.0	117	126	2.33	2.51
3.1-	4893	5019	97.49	100.00

表1 日本人の健診受検者 5,019 人における低尿酸血症の頻度

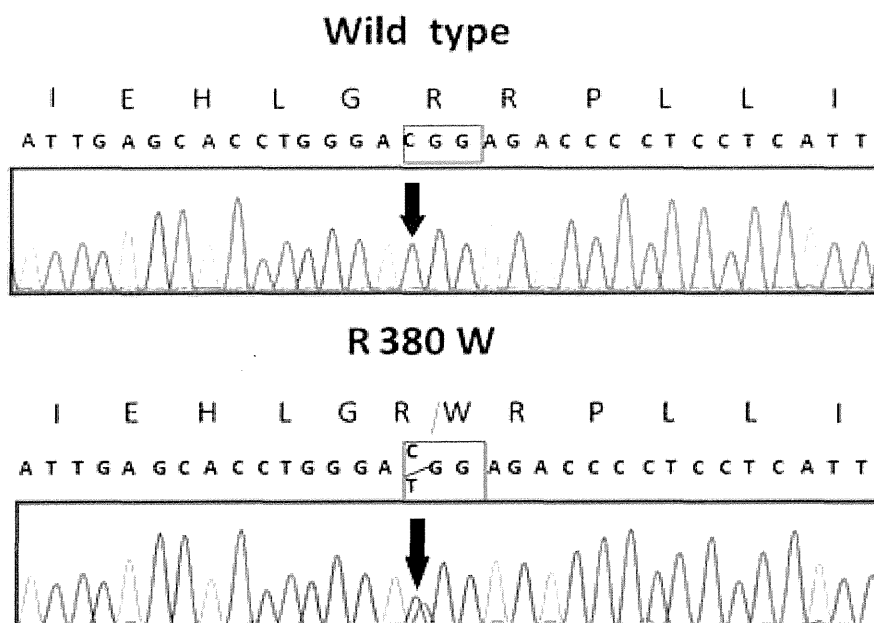


図 2 低尿酸血症症例における *GLUT9* 遺伝子の変異

腎性低尿酸血症 50 名の追加解析により、*GLUT9* の R380W 変異を認める新規症例（35 歳男性、血清尿酸値 2.6 mg/dl）を同定した。R380W 変異による腎性低尿酸血症 2 型の症例は、既報の 1 家系以外で初めて見出された希少な 2 症例目の同定である。（業績 1、印刷中）

0.12%に認められた。尿酸値 2.0 mg/dl 以下の症例は 0.18%、3.0 mg/dl 以下の症例は 2.51%であった。

この5,019例の健診サンプルを用いて、尿酸値の調節に関わる尿酸トランスポーター遺伝子(*URAT1*, *GLUT9*, *ABCG2*など)について、遺伝子変異(SNP)解析を実施し、複数の論文発表及び学会発表を実施した。また、国内外での医療施設との共同研究として腎性低尿酸血症の遺伝子解析をさらに進めている。これらの解析により見いだした新規の遺伝子変異については、現在、分子機能解析を含めた検証を実施中である。また、*GLUT9/SLC2A9* の新規ホモ変異を同定し論文報告した。

これまでに申請者らは、腎性低尿酸血症の 1 型もしくは 2 型として説明できない希少な症例（分類不能型、3 型の候補）として 20 例を抽出することに成功している。次世代シーケンサーの解析では、特に 3 型の可能性の高い症例を対象に、エクソーム解析も併せて実施中である。国内外でも希少な候補症例のゲノムを対象とし、かつ臨床遺伝学的な解析において独自の工夫を加えることで、有力な候補遺伝子を同定することができた。研究の進展に伴い、上記のエクソーム解析以外の遺伝学的解析も併用して解析中である。これらの解析により、1 型、2 型に引き続き、3 型以降についても遺伝子同定さ

れる可能性が極めて高く、そのための研究の基盤が確立された。本研究事業の成果として、腎性低尿酸血症3型（研究の進展によっては4型以降のタイプについても可能性あり）の原因遺伝子の同定が期待されており、本症のサブタイプや分子病態の解明の促進のみならず、遺伝子解析の視点からの診断指針・診断基準やガイドラインの確立においても大きく貢献できることが期待できる。

なお、健診サンプルの中から、血清尿酸値3.0 mg/dl以下の症例50名を抽出して遺伝子解析を実施したところ、*GLUT9*遺伝子においてR380Wの変異を認める症例（35才男性、血清尿酸値2.6 mg/dl）が新たに同定された（図2）。これまで、R380W変異を認める腎性低尿酸血症2型の症例は、申請者らが報告した1家系のみであり（Matsuo et al., *Am J Hum Genet*, 2008）、

本症例は既報の家系以外で初めて発見された希少な2症例目の同定であることがわかった。そのため、腎性低尿酸血症2型の病態解明と診断指針・基準の作成においても、極めて貴重な症例であり、国際誌への論文報告を実施した。

R380W変異は、*GLUT9*遺伝子にコードされる尿酸トランスポーターの輸送能を完全に消失させる変異であることが分かっており、同遺伝子変異の病態における役割を検討する上でも貴重な症例である。また、同変異により、塩基性アミノ酸のアルギニン残基（R）が中性アミノ酸のトリプトファン（W）に置換することにより、*GLUT9*トランスポーターの膜トポロジーの維持ができなくなることが、輸送機能の消失や、腎性低尿酸血症の発症に関わることを報告した（図3）。さらに、腎性低尿酸血症の遺伝子解析により、*URATI*遺

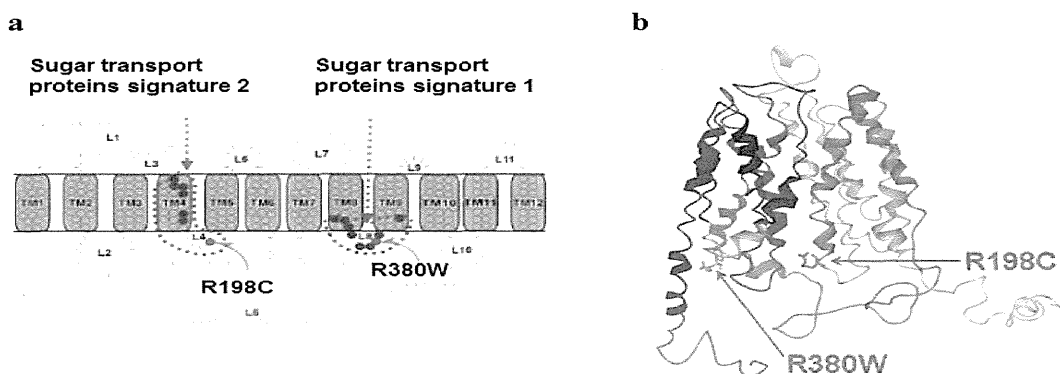


図3 GLUT9 病因変異による細胞質内アンカー機能不全

膜貫通部位を TM1~TM12 で、細胞内外のループを L1~L11 で示す。

a : GLUT9 の病因変異（R198C と R380W）とそれに相同な GLUT1 の病因変異は、ともに種を越えて保存される sugar transport proteins signature の中の、膜貫通部位近傍の細胞内ループに位置している。両者ともに、塩基性アミノ酸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。

b : GLUT9 long isoform (GLUT9L) の三次元モデル。ミスセンス変異は矢印で示した部位に生じる（業績 1、印刷中）。

伝子や *GLUT9* 遺伝子の既知及び未知の遺伝子変異の同定に成功しており (表 2)、合併症の有無に関する症例数の蓄積を含めて継続的に解析を実施している。

この他、研究班のホームページを通じて、遺伝子解析に関する情報提供を行うことにより、全国からの遺伝子解析の依頼についても対応した。これらの事例については、遺伝子解析の結果の通知及び運動後急性腎不全を含む重篤な合併症の予防対策に関する啓発活動を継続して行っている。一例として、図4に運動後急性腎不全を来した腎性低尿酸血症に認められた *URAT1* 遺伝子のホモ変異症例を示す。また腎性低尿酸血症に関する啓発活動の一環として、現在、検査依頼元の医療機関と共同で論文を投稿した。

腎性低尿酸血症の3型候補症例については、次世代シーケンサー等による塩基配列の解析のほか、アレイCGH解析を実施しており、複数のCNVを見出すことができた (図 5)。病因となるCNVの解明のためには、低尿酸血症以外のサンプルにおける解析も増やしていくなどの追加解析が必要である。CNVが腎性低尿酸血症の直接の病因となるかどうかについては現時点では不明であるが、病因となるCNVの有無についての解明が進むよう、症例を積み重ねて解析を継続している。

3) 分子病態解明及び診断基準の確立

国内外の低尿酸血症の症例解析から新規病因変異の候補が同定されてきており、変異体の作成を進めて分子機能解析を実施中である。このような病因解析に有望な候補遺伝子変異部位について、随時、分子機能の検証を行い、腎性低尿酸血症の病態と関連する変異の同定を実施中である。また、血清尿酸値の変動を対象としたゲノムワイド関連解析の報告が多くなされてきており、これらの遺伝子の日本人の血清尿酸値への影響についても併せて評価して論文発表などを実施した。

3) 分子病態解明及び診断基準の確立

これまでの医療現場では、腎性低尿酸

表 2 腎性低尿酸血症と遺伝子変異

Case	Sex	Age (yrs)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	FEUA (%)	ARF	Urolithiasis	Mutation
1.	F	73	124	52.4	+	-	g. 82948302del
2.	F	39	58	53.4	+	-	g. 82948302del/g.9184C/T
3.	F	53	78	60.3	-	-	g. 82948302del/g.9184C/T
4.	M	35	63	43.0	-	-	g. 8145G/Cg.9214G/A
5.	F	15	35	55.2	-	-	g. 82948302del g.9184C/T
6.	M	5	95	52.6	-	+	1242-1250delGCTGGCAGG
7.	F	18	11	240.0	-	-	g. 43412_43413insC
8.	M	23	10	220.0	-	-	g. 43412_43413insC

UA—serum uric acid; FEUA—fractional excretion of uric acid; ARF—exercise-induced acute renal failure.

症例 1~6 は *URAT1* 遺伝子変異を認め、症例 7, 8 は *GLUT9* 遺伝子変異を認めた。症例 1, 2 は運動後急性腎不全 (ARF) を合併し、症例 6 は尿路結石を認めた (Sebesta I, et al. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 30: 1112-1116, 2011.より引用)。

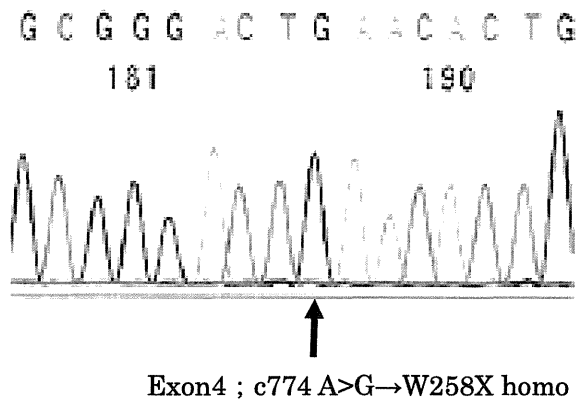


図4 運動後急性腎不全をきたした腎性低尿酸血症症例における *URAT1* 遺伝子変異

血症1型と2型の鑑別は患者にとって負担となる薬物負荷試験のみが有効な方法であったことから、我々は簡易的な遺伝子解析法を含めた他の鑑別法の開発が必要と考えている。具体的には、遺伝子解析による直接的な病型の鑑別法について、現在検討を進めている。

腎性低尿酸血症の診断基準については、血清尿酸値による重度、中等度、軽度の3つに分類することを基本として検討している。さらに、合併症の既往歴の有無や遺伝子解析の結果を参考に組み入れる基準を検討している。これらの情報を充実することにより、腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の同定を含めて、本疾患の病態の全容を明らかにして、より有用な診断指針・診断基準やガイドラインの提唱を目指している。

D. 考察

腎性低尿酸血症は、その合併症である透析などの処置が必要となる重篤な運動後急性腎不全や尿路結石を発症してから初めて診断されることが多く、適切に処置されていない例が多いのが実情である。研究事業期間中には、学術的・国際的に価値の高い関連研究成果を発表するとともに、シンポジウムや講演会での発表を通して、腎性低尿酸血症の分子病態並びにその重篤な合併症である運動後急性腎不全の対策や防止法等について、医療従事者を含めて普及・啓発活動に努めることができた。また、関連の学会発表については、医学系総合雑誌に紹介され、医師への啓発活動にも貢献できたと考えられる。

また、認知度が低い要因の1つは、これまでに正確な患者数調査が実施されて

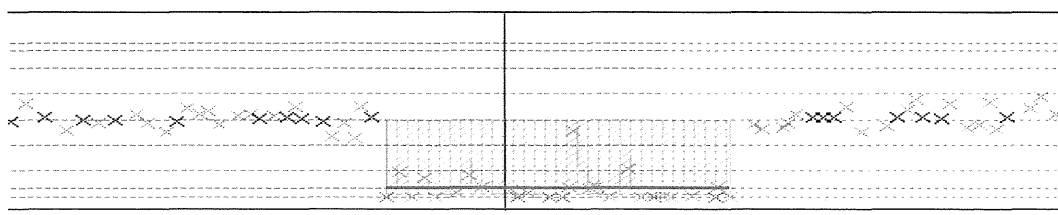


図5 腎性低尿酸血症症例に認められた copy number variant (CNV) の1例

いないことや、診断基準や診断ガイドラインが設定されていないことも挙げられるため、患者数などの疫学調査を進めて、診断基準や診療ガイドラインをつくる必要性は極めて高い。

疫学調査についてはこれまで大規模の住民健診（民間）で尿酸値の低い人を調査しており、来年度以降に、数万人以上の民間のコホートで実態調査をする体制が整っている。腎性低尿酸血症は認知度の低い疾患であるが、大規模健診を活用し、かつ、関連学会の専門家とも連携を行いながら研究を実施することにより、非常に効率的に研究を進展できる体制ができている。なお、これまで腎性低尿酸血症の診断は基準値を 2.0 mg/dl 以下とする例も多いが、報告により一定しない。尿酸値が 2.1-3.0 mg/dl を示す症例であっても、合併症である急性腎不全の報告がみられることから、本研究では見かけ上軽度の腎性低尿酸血症に対しても、遺伝子解析や臨床データの収集を行い、本疾患の基礎的データのファイリングを実施している。

診断指針・診断基準については現在作成中であり、関連疾患におけるガイドラインの策定の経験者が研究協力者などに含まれることから、効率的な策定が可能である。今後関連学会（日本痛風・核酸代謝学会）にて議論を実施するとともに、パブリックコメントを求めて、来年度以降の2年間以内での策定を目指している。さらに、その実用性の検証についても実施可能である。

我々は、世界に先駆けて腎性低尿酸血症1型及び2型の病因遺伝子の同定に成

功するなどの実績を重ねてきた (*Nature*, 2002; *Am J Hum Genet*, 2008)。同疾患においては、症例数やその解析技術においても、研究基盤の整備が進展している。さらに、我々の研究グループには尿酸代謝を専門とする臨床グループや、疫学及び統計学の専門家が含まれており、理想的なトランスレーショナル研究の体制が確立している。国内外の他の研究者との連携をはかりながら、更なる研究体制の充実を目指していく予定である。本研究グループによる最近の尿酸輸送体関連の研究成果としては、高尿酸血症・痛風の主要病因遺伝子の同定に成功した日本発の報告がある (Matsuo et al. *Sci Transl Med*, 2009)。さらに、高尿酸血症・痛風の定説を覆す発見として、腸管からの尿酸排泄低下（腎外排泄低下）が高尿酸血症の主要な発症メカニズムであることも最近見いだした (Ichida et al. *Nat Commun*, 2012)。このような基礎的事項の解明が腎性低尿酸血症の機序解明にも深く関与している。我々のこれまでの研究に加え、本研究で全国からの情報を収集することにより、理想的な共同研究体制のもと、腎性低尿酸血症に関する分子病態の解明や診断基準の確立を含む画期的な研究成果が今後さらに期待できるものと考えている。また、本研究の実施により、日本発の腎性低尿酸血症1型および2型の病因遺伝子の同定に引き続き、腎性低尿酸血症3型についても、有力な候補遺伝子が同定されており、日本の症例解析により発見されることが大いに期待できる。腎性低尿酸血症の病因遺伝子の解析により、高尿酸血症や痛風の有望な治療

標的分子の病態生理学的意義も明らかとなり、それらの診断や治療に資する成果も得られてきている。

本研究では図6に示すように、腎性低尿酸血症の全国的な実態把握に基づき、診断方法の確立をめざし、認知度の低い本疾患の啓発につなげるための研究を継続している。さらに、重篤な合併症である運動後急性腎不全の病態解明を行うことにより、その早期発見と予防法の開発に資する成果も併せて期待できる。

E. 結論

本研究を通して、腎性低尿酸血症について、今後の診断指針・診断基準やガイドラインの策定に向けて、全国的実態把

握のための基盤が構築され、多数の健診サンプル及び症例の臨床データ収集や遺伝子解析結果の集積がなされた。特に、CNV解析を含む遺伝子解析の他、関連学会員へのアンケート調査等による全国的実態把握のための解析が進展した。

我々は本疾患の診断指針・基準の確立に向けた我が国での基本的データの整備の他、患者の負担が大きい現行の薬物負荷試験に代わる効率的で安価なサブタイプ鑑別法の開発を継続中である。

今後、未だに同定されていない腎性低尿酸血症3型の病因遺伝子の発見とともに、本疾患及びその合併症の分子機構の解明が期待される場所である。

希少な腎性低尿酸血症の分子機構の解

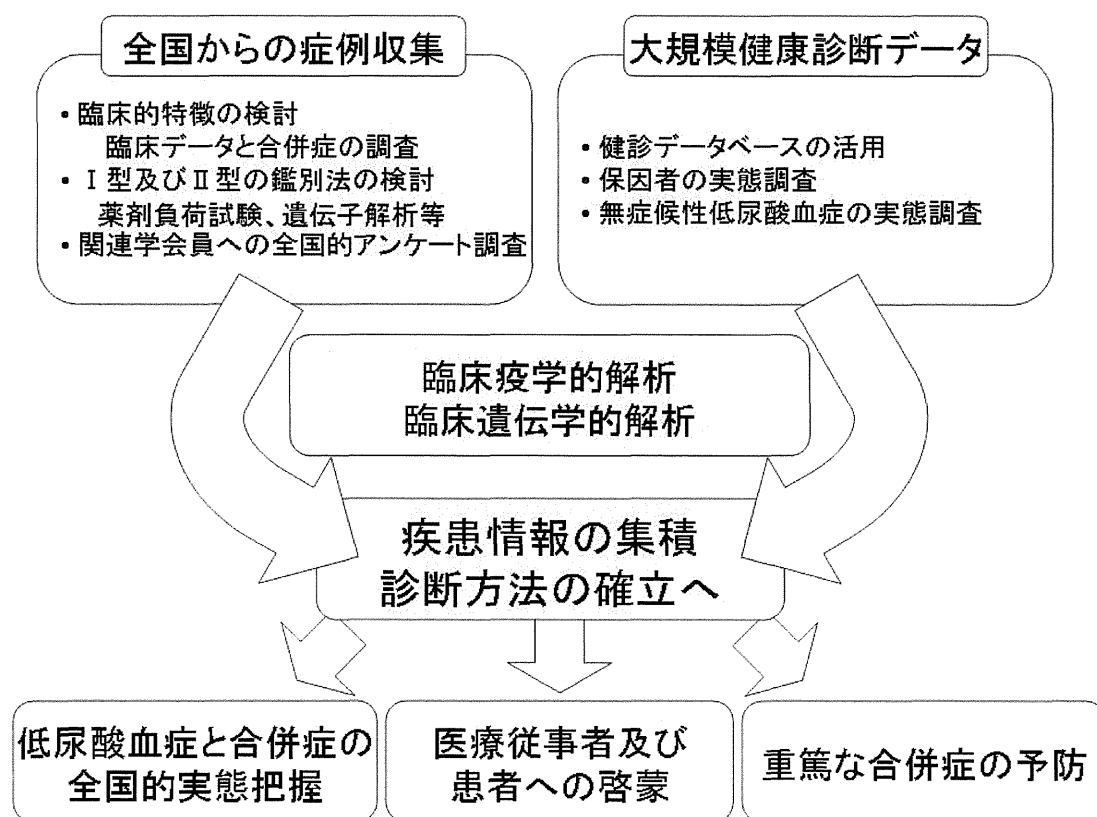


図6 腎性低尿酸血症を対象とする本研究の流れ図

明や診断方法の確立は、医療従事者及び患者への適切な啓発につながり、ひいては重篤な合併症に対する効果的な予防対策法の確立が期待できる。また、本疾患の病態の解明は、生理学的な血清尿酸値の調節の分子機構の解明につながるため、生活習慣病である高尿酸血症や痛風における新規治療方や予防法の開発に資することが期待できる。