

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700mg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。

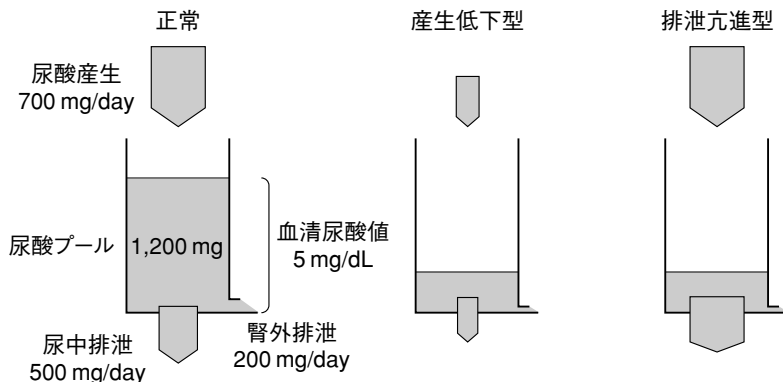


図1 低尿酸血症の病型

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ブ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 C_{UA} 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、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 C_{UA} 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~

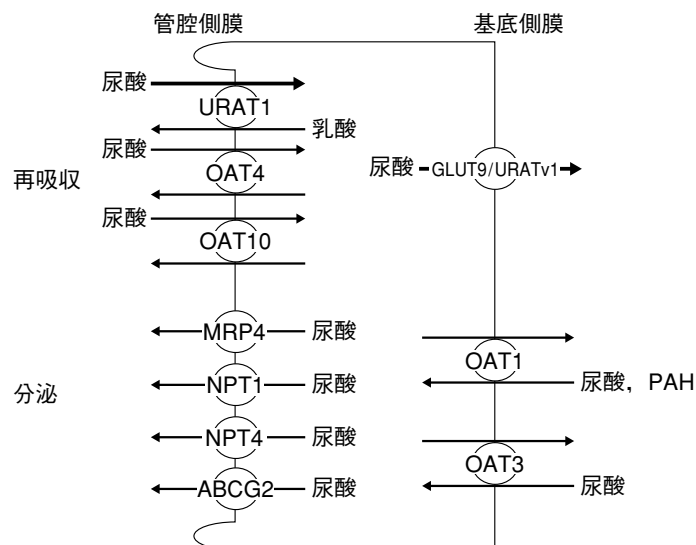


図 2 尿酸トランスポーター
PAH: パラアミノ馬尿酸

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、人種差も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。CUA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確な臨床症状は認めない。尿酸は活性酸素のスカル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場合があるが、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、活性酸素のスカル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っておらず、しかもその発症機序は、詳細に解明されたとは言いがたい。

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：申告するべきものなし

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-SHIP 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, Jeroncic 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.