

特集：遺伝性腎疾患

尿酸代謝異常

Disturbance of uric acid metabolism

大内基司 大谷直由 安西尚彦

Motoshi OUCHI, Naoyuki OTANI, and Naohiko ANZAI

要旨

近年の遺伝子研究には目覚ましい進展がみられ、ゲノム科学により研究全体の後押しが認められる。ある特定の疾患だけでなく生活習慣病をはじめとする多くの疾患において、病態に対し全ゲノム関連解析の導入がなされている。家族性若年性高尿酸血症性腎症は、尿酸排泄低下型高尿酸血症、尿濃縮能障害、間質性腎症、さらには末期腎不全への進展を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。この疾患の原因遺伝子として uromodulin 遺伝子が同定されている。また、チャンネルやトランスポーターの遺伝子異常が種々の疾患の原因となることが明らかにされてきている。トランスポーターはチャンネルとは異なり輸送基質として、内因性物質だけでなく薬物や環境化学物質を含む多くの外因性物質も認識する。

生活習慣病にも関与する尿酸は、心血管イベントの独立したリスクになる可能性が高いと考えられている。尿酸代謝に関しては種差によって異なり、ヒトではプリン体からの最終代謝産物が尿酸になる。主に尿酸排泄の2/3を腎臓が占め、残り1/3は腸管から排出される。排泄だけでなく、尿酸輸送として尿酸トランスポーターは働いており、血清尿酸値と相関を示す遺伝子や尿酸トランスポーターも特定されてきている。腎近位尿細管で尿酸再吸収に働くトランスポーターに、urate transporter (URAT) 1, glucose transporter (GLUT) 9/URATv1 がある。通常、腎性低尿酸血症は URAT1 遺伝子異常によるものを1型、GLUT9/URATv1 遺伝子異常によるものを2型と分類する。この疾病患者が運動後に急性腎不全を起こしやすいことは腎分野でよく知られ、腎性低尿酸血症は腎臓における尿酸再吸収の低下、

または分泌亢進による尿酸の排泄亢進に起因する尿酸輸送体病であり、血清尿酸値低下と尿中尿酸排泄率増加を特徴とする。このように遺伝性腎疾患における尿酸代謝に関しても、既知のそれぞれの先天異常やプリン代謝異常に加えて、トランスポーター遺伝子異常に起因する病態が見出されつつある現状である。

はじめに

高尿酸血症は、古くは痛風関節炎、痛風腎など尿酸塩沈着として知られる。現在、高尿酸血症が高血圧のリスクになることや、尿酸低下療法が心血管イベントを抑制したことが報告されており、尿酸が心血管イベントの独立したリスクになる可能性は高いと考えられている¹⁾。尿酸代謝において、尿酸の基となるものにプリン体があり、その代謝に関しては種差によって異なる。ヒトではプリン体からの最終代謝産物が尿酸になる。主に腎臓から尿中排泄されることは周知の事実であり、尿酸排泄の2/3を腎臓が占め、残り1/3は腸管から排出される。いまだ腎での尿酸輸送に関しては不明な部分も多く、分子機序解明は進行中であるが、さらに近年は残りの消化管での輸送にも注目されている。

一步離れて考えてみると、近年の遺伝子研究の進展は目覚ましく、「ゲノム科学」により研究全体の後押しがみられている。その研究には新しい技術の進歩があり、疾患の病因について遺伝子レベルで解明されつつあり、原因遺伝子解析がなされている。生活習慣病をはじめとする多くの疾患において、病態に対し全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が導入され行われている。尿酸トランスポーターに関しても Enomoto, Endou らにより有機イオントランスポーターファミリーである urate

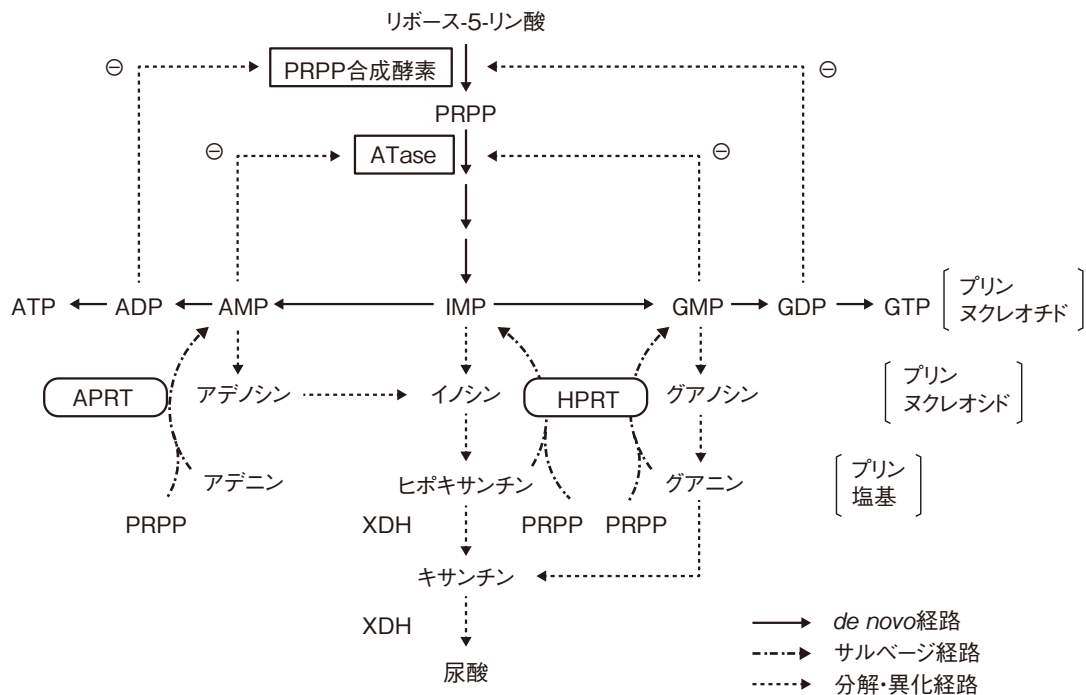


図1 プリンヌクレオチドの代謝

PRPP：ホスホリボシルピロリン酸，ATase：アミドホスホリボシルトランスフェラーゼ，IMP：イノシン酸，HPRT：ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ，APRT：アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ，XDH：キサンチン脱水素酵素，⊖：フィードバック阻害（文献4より引用，一部改変）

transporter (URAT1) (solute carrier [SLC] 22A12) が腎尿細管における尿酸再吸収のトランスポーター²⁾ との最初の同定後も，GWAS によって血清尿酸値と相関を示す遺伝子や尿酸トランスポーターが特定されている。

細胞内外の物質の輸送に関与するものにチャネルとトランスポーターがあり，トランスポーターはチャネルとは異なり，輸送基質として内因性物質だけでなく薬物や環境化学物質を含む多くの外因性物質も認識する。この多選択性もトランスポーターの特徴と言える³⁾。近年，チャネルやトランスポーターの遺伝子異常が種々の疾患の原因となることが明らかにされてきている。遺伝性腎疾患における尿酸代謝に関しても，既知のそれぞれの先天異常やプリン代謝異常に加えて，トランスポーター遺伝子異常に起因する病態が見出されつつある。本稿では遺伝子異常にかかわるトランスポーターを中心に概説したい。

核酸関連物質，尿酸について

核酸は多数のヌクレオチドが重合して形成され，そのヌクレオチドはプリン塩基またはピリミジン塩基，リボース

またはデオキシリボース，およびリン酸にて構成される。核酸の主要成分であるプリン，ピリミジンは多彩な生理機能に関与している⁴⁾。プリン塩基はプリン体とも呼ばれ，プリン環を基本骨格とする生体物質である。尿酸の基となるプリン体の供給源は7～8割を占める内因性プリンと残りの食餌性プリンであり，1日総量700mgが産生されている。内因性プリンはヒポキサンチン→キサンチン→尿酸へと代謝されることで供給される(図1)。

ヒトおよび霊長類で食餌から摂取されるプリン体は，体内で最終的に尿酸へ代謝され尿酸プールを増大させるとされ，ヒトの尿酸体内プールは1,200mgとされる。このような背景基盤により，またプリン体が痛風発作の痛みを延長させると考えられるため⁵⁾，食餌に関して「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」⁶⁾にプリン体の摂取制限が記されていると思われる。痛風，高尿酸血症の発症は，過食，過飲(特に酒類でプリン体負荷はビールにおいて顕著にみられ⁷⁾など食生活と密接な関係があり，これは他書を参考とされたい。多くの哺乳類が，尿酸を尿酸オキシダーゼであるウリカーゼにより水溶性アラントインへ分解し，体外へ排出する。多くの動物種では「アラントインが最終代謝

表1 先天性プリン代謝異常症

- | |
|-------------------|
| 1. 高尿酸血症 |
| a. PRPP 合成酵素活性亢進症 |
| b. HGPRT 欠損症 |
| c. APRT 欠損症 |
| その他 |
| 2. 低尿酸血症 |
| a. キサンチン尿症 |
| b. PNP 欠損症 |
| その他 |

PRPP：ホスホリボシルピロリン酸，HGPRT：キサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ，APRT：アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ，PNP：プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（文献8より引用，改変）

産物」となる。魚類などではアラントインをさらに分解し、水に溶けやすい尿素やアンモニアにして排泄している。しかし、ヒトおよび霊長類は同酵素が遺伝的に欠落している、すなわちある意味で欠損動物であるために、アラントインへの変換が起こらず、水に難溶性の「尿酸が最終代謝産物」となっている。この欠損は、進化の過程で置き去った代謝経路の一部との考え方もできるであろう。

1. プリン体代謝

プリン体代謝の経路には *de novo* 経路とサルベージ経路がある(図1)。phosphoribosyl pyrophosphate(PRPP)，グルタミン，グリシン，アスパラギン酸など比較的低分子の物質から段階的にプリン環を形成していく過程を *de novo* 経路と呼ぶ。これに対し，アデニル酸やグアニル酸などのヌクレオチドが分解される過程でプリン塩基としてサルベージされ，PRPP との反応によって再びヌクレオチドに戻るといふサルベージ経路がある。これらの経路に関与する酵素異常の遺伝子疾患によって，主に尿酸産生過剰による高尿酸血症が起きる。

プリン代謝にかかわる酵素の異常症で高尿酸血症をきたすのは PRPP 合成酵素活性亢進症と hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase(HGPRT)欠損症である。糖原病は糖代謝にかかわる酵素の異常症であるが，エネルギー供給不全が起こり，ATP の異化が進むことで尿酸産生が過剰になり，そのなかでも特に糖原病 I，III，V，VIIで起こる⁸⁾。プリン代謝にかかわる酵素の異常症で低尿酸血症をきたすのは，キサンチン尿症，purine nucleoside phosphorylase(PNP)欠損症，および PRPP 合成酵素活性低下症が報告されている。表1に代表的なものを記載する。

2. ピリミジン代謝

ピリミジン塩基は核酸の構成要素のうちピリミジン核を基本骨格とする塩基性物質であり，シトシン，チミン，ウラシルに代表される⁴⁾。ピリミジンには *de novo* 生合成系と分解系が存在する。先天性ピリミジン代謝異常症は，この生合成系と分解系に関与する酵素異常の遺伝子疾患である。カルバミルリン酸(CPS)とアスパラギン酸トランスカルバミラーゼ(ATC)はプリン塩基，ピリミジン塩基のいずれによっても阻害されるという特徴を持つ。先天性ピリミジン代謝異常症は，*de novo* 生合成系と分解系に関与する酵素異常の遺伝子疾患である。ピリミジン代謝異常症は，プリン代謝異常症と比較すると特異的症狀に乏しく，スクリーニングのためのマーカー物質が存在せず，詳細な検討が困難であった。近年，メタボロームの解析が行われるようになり，全代謝産物をターゲットに行われている。メタボローム解析は網羅的に探索するのに優れ，この分野でも期待されており詳細な検討が待たれる。

キサンチン尿症

ヒポキサンチン，キサンチンの両者はプリン体の中間代謝産物である。ヒトにおいて尿酸の1/100以下の濃度であり，血清ヒポキサンチン濃度は0.6～13.9 μ M，血清キサンチン濃度は0.4～3.1 μ M程度とされ，また尿細管腔内で代謝されているとは考えにくいとされる⁹⁾。図1の中央に示したように，ヒポキサンチンからキサンチンへ，そしてさらにキサンチンから尿酸への反応に関与する酵素にキサンチン脱水素酵素(xanthine dehydrogenase:XDH)がある。キサンチン尿症は先天性代謝異常症であり，XDH(タイプI)またはモリブデン補酵素硫化酵素(タイプII)の異常により起こる。キサンチン尿症は1954年に初めて報告¹⁰⁾されているが，以前はタイプI・IIの区別はされておらず，認識されていなかった。タイプIのXDHが欠損している報告のほうが多く，遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝形式をとっている¹¹⁾。キサンチン尿症は，ヒポキサンチンからキサンチンへ代謝されないため，前述のように顕著な低尿酸血症をとる疾患の一つである。キサンチン結石による尿路結石が起こるとされているが，わが国においては尿路結石例の報告は多くはなく¹¹⁾，地中海沿岸部などでは逆に多く報告¹²⁾されており，地域差についての詳細は不明である。わが国では予後良好な疾患で多くは無症状とされるが，比較的馴染みのある疾患名で尿症と名の付く疾患でもあり，ここに記載した。

表 2 日本人における FJHN の報告

報告者	アミノ酸置換	蛋白質ドメイン	exon(NM_00361.2)
Kudo E, et al	p.Cys52Trp	EGF I	3
Kudo E, et al	p.Cys135Ser	EGF III	3
Kudo E, et al	p.Cys195Phe	—	3
Kudo E, et al	p.Trp202Ser	D8C	3
Nakayama M, et al	p.Trp230Arg	D8C	3
Kudo E, et al	p.Pro236Leu	D8C	3
藤森 新ほか	p.Cys287Tyr	D8C	3
藤森 新ほか	p.Cys297Ser	—	4

(文献 19 より引用, 一部改変)

家族性若年性高尿酸血症性腎症

家族性若年性高尿酸血症性腎症(familial juvenile hyperuricemic nephropathy : FJHN)とは、尿酸排泄低下型高尿酸血症、尿濃縮能障害、間質性腎症、さらには末期腎不全への進展を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患¹³⁾であり、わが国の研究者がその疾患の解明に大いに貢献している。1960年にDuncan, DixonよりFJHNに関する家系の報告がなされている¹⁴⁾。わが国からは1986年に辻らにより¹⁵⁾、また1991年にはYokotaらにより大家系の報告がなされた¹⁶⁾。Yokotaらの報告にある家系は6世代117人から成る大家系で、20%(23人)に痛風性関節炎ないし無症候性高尿酸血症が認められ、腎不全を有する症例には必ず痛風あるいは高尿酸血症が認められている。この家系の10人がプリン代謝に主要酵素活性が測定され、それは健常人と同レベルであり、FJHNはプリン代謝酵素異常によるものではないと推測された。KamataniらはFJHNを対象に、343のマイクロサテライトマーカーによるX染色体以外の全ゲノム連鎖解析を世界で初めて行い¹⁷⁾、原因遺伝子が16p11-13に存在することを推定した。その後2002年Hartらによって、FJHNの原因遺伝子としてuromodulin(UMOD)が同定された¹⁸⁾。わが国のFJHNにおいても、Kudoら、Nakayamaら、藤森らによって、UMODの変異が確認されている¹⁹⁾(表2)。

UMOD蛋白は1985年に妊婦の尿中から分離された免疫抑制活性を持つ糖蛋白質である²⁰⁾。本蛋白質は1895年にMornerから報告された蛋白質²¹⁾、1950年にTammとHorsfallによりTamm-Horsfall protein(THP)と命名され尿中に最も多く排泄される糖蛋白質として知られるTHP²²⁾と、UMOD蛋白が同じ遺伝子の産物であると証明されている²³⁾。UMOD蛋白は腎臓特異的に発現する蛋白質で、ヘンレ係蹄上行脚の上皮細胞内に発現する。その機

能は、水、電解質バランスに何らかの役割があるものと考えられており、そのほかに尿路感染症、尿路結石防止作用がいられているものの²⁴⁾、いまだ不明な部分が多い。FJHN1型、そのほかにレニン遺伝子によるFJHN2, FJHN3として2p22.1-p21に原因遺伝子が推定されている¹⁹⁾。

腎性低尿酸血症

通常、低尿酸血症自体による症状は認めず、腎性低尿酸血症(renal hypouricemia : RHUC)の疾患の認知度はあまり高くはない現状である。そのなかで、RHUCの患者が運動後に急性腎不全(acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise : ALPE)を起こしやすいことは腎分野でよく知られている。ALPEは無酸素運動を契機に発症し、従来のミオグロビン尿性腎不全とは別の疾患とされ、若い男性に多く、Ishikawaらによって提唱されている概念である^{25, 26)}。また、運動後数時間してから発症する急激な腰背部痛、嘔気・嘔吐が特徴である。腎機能悪化は一過性のことが多く改善をみることが多いが、透析が必要となる例もある。RHUC患者では、そうでない人に比べALPEを50倍発症しやすいとされる²⁷⁾。

RHUCは、腎臓における尿酸再吸収の低下、または分泌亢進による尿酸の排泄亢進に起因する尿酸輸送体病であり、血清尿酸値低下と尿中尿酸排泄率増加を特徴とするとされる。尿酸を運搬するこの尿酸輸送体は「トランスポーター」の一つであり、膜輸送の蛋白質である。細胞膜は脂質二重層となっており、脂溶性物質は単純拡散によって膜通過できるのに対し、水溶性物質は透過できず、特別な通路が必要となる。これが膜輸送蛋白質の一つのトランスポーターである²⁸⁾。トランスポーターとは、1種類の基質単独輸送、あるいは複数の基質を同時輸送、さらには同時輸送

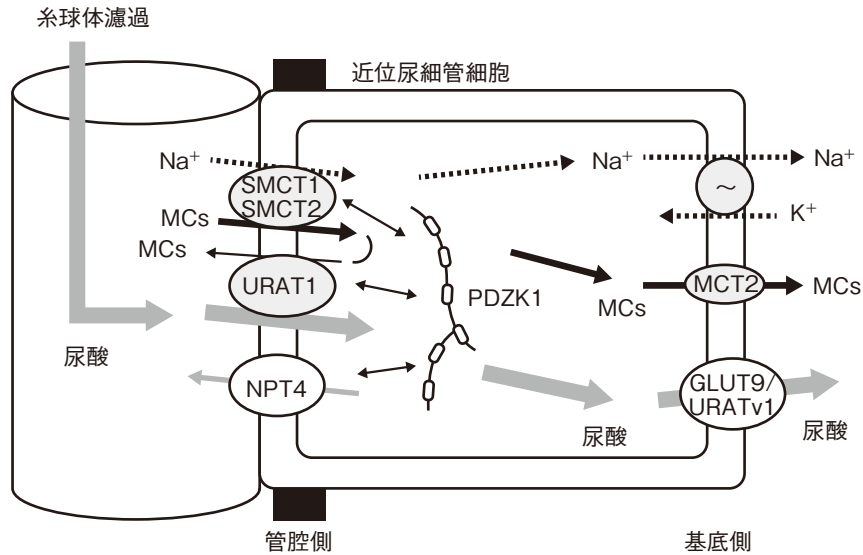


図2 腎近位尿細管の尿酸トランスポートソーム

MCs: モノカルボン酸, SMCT: Na^+ 依存性乳酸輸送体, NPT: Na^+ 依存性リン酸輸送体, OAT: 有機アニオン輸送体, MCT: モノカルボン酸輸送体, PDZK: 細胞内PDZ蛋白質 (文献29より引用, 一部改変)

の場合には同一方向か逆方向かという輸送形式と、ATPの加水分解による化学エネルギーと共役するかどうかという点から分類されている。URAT1およびglucose transporter(GLUT)9(*SLC2A9*)は、腎臓近位尿細管において尿酸再吸収に働くトランスポーターであり²⁹⁾(図2)、以下に示す。RHUCは、現在URAT1遺伝子異常によるものをRHUC 1型、GLUT9遺伝子異常によるものを2型と分類されている。

1. RHUC 1型

2002年にEnomoto, Endouらは、有機酸トランスポーター(organic anion transporter: OAT)4(*SLC22A11*)の遺伝子配列を基にしたヒトゲノムベース解析を行いURAT1が同定された²⁾。URAT1は、乳酸やニコチン酸といった細胞内陰イオン物質との交換輸送により尿中の尿酸を再吸収する輸送体であることが、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた実験により明らかとなった。URAT1は血中尿酸を変動させるさまざまな薬物(プロベネシド、ベンズプロマロン、スルフィリンピラゾン、サリチル酸)と相互作用することから、これらの薬物が尿細管管腔側からURAT1による尿細管再吸収を抑制し、排泄を促進している可能性が示唆された。またURAT1遺伝子変異により低尿酸血症をきたしている患者において、ベンズプロマロン試験により尿酸排泄増加作用が認められないこと

が確認された。同症患者症例のゲノム解析の結果見出されたURAT1の遺伝子変異が、尿酸輸送という機能の喪失(loss of function)を伴うものであることが*in vitro*の実験から明らかになり、URAT1が血清尿酸値の制御に生理的に寄与する重要な分子であることの証明がなされた。一方、Ichida, Hosoyamadaらは、血縁関係のないRHUC患者を用いてURAT1に関する遺伝子解析を行い、32例中30例に遺伝子変異を認めている。そのうち24例がホモ接合体または複合ヘテロ接合体、6例がヘテロ接合体であり、その遺伝子変異としてはW258変異、G774Aが圧倒的に多かったと報告している³⁰⁾。

2. RHUC 2型

2007年にLiらは、サルディニアの遺伝的に孤立した住民集団に対するGWASから、血清尿酸値と相関を示す遺伝子としてGLUT9(*SLC2A9*)を同定している³¹⁾。2008年にわれわれは、OAT4の遺伝子配列を基にしたヒトゲノムデータベースよりGLUT9に着目し解析を進めた結果、GLUT9はグルコーストランスポーターとされていたが、腎臓において近位尿細管の血管側膜に発現し、基質としてグルコースよりも尿酸を主に輸送している電位依存性尿酸トランスポーター voltage-driven urate efflux transporter (URATv1)として報告した³²⁾。尿酸は陰電荷を持つ物質であり、経上皮性輸送が達成されるために、基底側および管

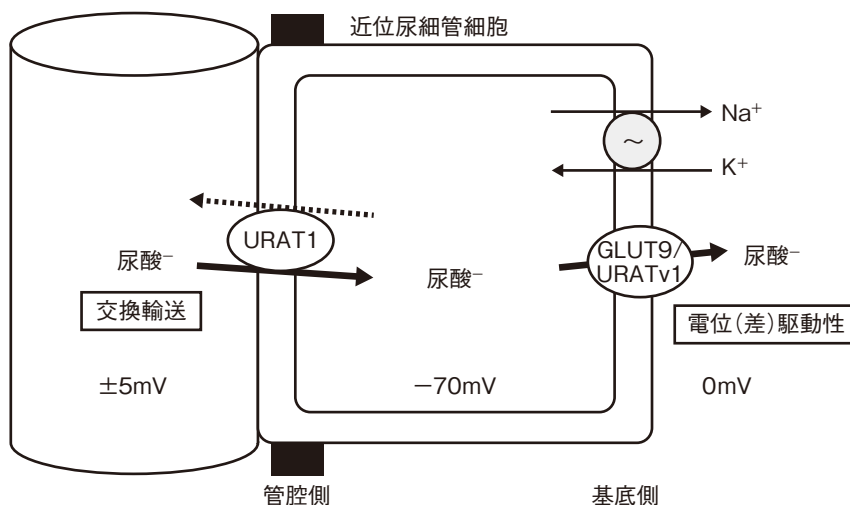


図3 腎近位尿細管の尿酸再吸収電位差
(文献33より引用、一部改変)

腔側の両細胞膜においてその膜透過にはトランスポーターを必要とする。基底側細胞外を基準の0mVとすると近位尿細管細胞は約-70mVとなり、陰電荷の尿酸は促進拡散では細胞内に入らず、交換輸送体により取り込まれる³³⁾(図3)。しかし一度細胞内に入れば、電位差を利用した駆動性の促進拡散型輸送体として細胞外へ排出されると思われる。Na⁺-K⁺-ATPaseの利用を一度だけで行われているのは利に適っているのかもしれない。

また Matsuo らは、URAT1(*SLC22A12*)遺伝子変異のない低尿酸血症を対象にGWASを用い、同トランスポーターを原因遺伝子として同定している³⁴⁾。2010年、Kamataniらによる日本人を対象としたGWASによって、血清尿酸値と特に関連性の強い遺伝子としてURAT1(*SLC22A12*)だけでなくGLUT9/URATv1(*SLC2A9*)も血清尿酸値と関連を持つ遺伝子とされ、URAT1、GLUT9/URATv1、ATP-binding cassette transporter G(ABCG)2の順に影響があるとされた³⁵⁾。ABCG2は、生理的に消化管や胎盤における薬物を含む異物の排除をするという生体防御に欠かせない重要な分子であり³⁶⁾、これまで多くのbreast cancer resistance protein研究では、消化管中心に薬物動態に重要であることが示されてきたが、尿酸も輸送することが知られ、生体内にて体外への排泄に関与していることが報告された³⁷⁾。現在のところ、このURAT1、GLUT9/URATv1の2つがRHUCの原因トランスポーターとされており、ABCG2の腎での検討が待たれる。尿酸の尿中排泄機構は尿細管管腔側膜、基底側膜にそれぞれ再吸収および分泌の

トランスポーターが存在することによって行われていると考えられており³⁸⁾、そのなかでRHUCの1型にも2型にも属さないものも存在しており、新たな病因遺伝子の同定および分子機構の解明が必要とされている。またRHUC1型、2型ともに、正確な疫学的な頻度はわかっていない。低尿酸血症としての分類⁸⁾は他書を参考にされたい。

おわりに

上記を皮切りに、尿細管においていくつかの再吸収に関与するトランスポーターと分泌に関与するトランスポーターが発見されている。尿酸に関する更なるGWASの検討、URAT1、GLUT9/URATv1発見後に新たに発見された新規分子の生理的役割の実証、既知の分子との関係の検討などが必要であり、情報はますます膨大かつ複雑になっていくことが予測される。実験結果の蓄積と、疾患から得られた概念解釈を基盤として、更なる基礎と臨床の密な連携が重要であろうと思われる。尿酸研究は、わが国が世界を牽引している分野の一つであり、更なる発展が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-1821.
2. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P,

- Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.
3. 安西尚彦, 平田 拓, 遠藤 仁. トランスポーターの異常と疾患—総論—. *臨化* 2005 ; 34 : 27-32.
 4. 山口雄一郎, 大野岩男, 細谷龍男. プリン・ピリミジン代謝異常 概論. *日臨* 2012 ; (別冊)先天代謝異常症候群(上) : 543-547.
 5. 岩谷征子. 高尿酸血症の臨床 一次性(原発性)高尿酸血症 特発性高尿酸血症 食事療法. *日臨* 2003 ; 61(増刊) : 184-192.
 6. 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン, 第2版(2010年改訂).
 7. 藤森 新, 中山裕子, 金子希代子, 大山博司, 神林隆明, 赤岡家雄. アルコール飲料中のプリン体含有量. *尿酸* 1985 ; 9 : 128-133.
 8. 岩花弘之, 板倉光夫. 遺伝性尿酸代謝異常症 概論-分類, 酵素学的診断と DNA 診断. *日臨* 1996 ; 54 : 3303-3308.
 9. 細山田真, 市田公美. ヒポキサンチン, キサンチンの尿中排泄の分子機構. *日臨* 2003 ; 61(増刊) : 450-454.
 10. Dent CE, Philpot GR. Xanthinuria, an inborn error (or deviation) of metabolism. *Lancet* 1954 ; 266 : 182-185.
 11. 市田公美. プリン・ピリミジン代謝異常 プリン代謝異常 キサンチン尿症 遺伝性キサンチン尿症. *日臨* 2012 ; (別冊)先天代謝異常症候群(上) : 592-595.
 12. Arikyants N, Sarkissian A, Hesse A, Eggermann T, Leumann E, Steinmann B. Xanthinuria type I : a rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 310-314.
 13. 谷口敦夫, 鎌谷直之. FJHNの大家系と遺伝子解析. 高尿酸血症と痛風 2011 ; 21 : 23-26.
 14. Duncan H, Dixon AS. Gout, familial hyperuricemia, and renal disease. *QJ Med* 1960 ; 29 : 127-135.
 15. 辻 正人, 清川浩路, 井上明夫, 北本 清, 長沢俊彦, 金子希代子, 藤森 新, 赤岡家雄. 若年発症の痛風と慢性腎不全を認めた一家系. 腎と透析 1986 ; 21 : 409-412.
 16. Yokota N, Yamanaka H, Yamamoto Y, Fujimoto S, Eto T, Tanaka K. Autosomal dominant transmission of gouty arthritis with renal disease in a large Japanese family. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 108-111.
 17. Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, Takeuchi F, Hosoya T, Itakura M. Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 925-929.
 18. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barnada MM, Bleyer AJ. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 882-892.
 19. 谷口敦夫. プリン・ピリミジン代謝異常 プリン代謝異常 家族性若年性高尿酸血症性腎症. *日臨* 2012 ; (別冊)先天代謝異常症候群(上) : 605-608.
 20. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin : a unique 85 kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985 ; 229 : 479-481.
 21. Morner KAH. Untersuchungen uber die Proteinstoffe und die eiweissfallenden substanzen des normalen Menschenharns. *Skand Arch Physiol* 1895 ; 6 : 332-337.
 22. Tamm I, Horsfall FL Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Bio* 1950 ; 74 : 106-108.
 23. 下村弘治, 西牧淳一, 芝 紀代子. THP 測定法の開発と臨床的応用. *生物試料分析* 2011 ; 34 : 126-134.
 24. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein) : from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 338-347.
 25. Ishikawa I, Onouchi Z, Yuri T, Saito Y, Shinoda A, Yamamoto I. Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal vasoconstriction. Eliahou HE (ed). *Acute renal failure*. London : John Libbey, 1982 : 224-229.
 26. Ishikawa I, Saito Y, Shinoda A, Onouchi Z. Evidence for patchy renal vasoconstriction in man : observation by CT scan. *Nephron* 1981 ; 27 : 31-34.
 27. 石川 勲. 運動後急性腎不全(ALPE). 痛風と核酸代謝 2010 ; 34 : 145-157.
 28. 安西尚彦, 遠藤 仁. トランスポーター総論. 高尿酸血症と痛風 2007 ; 15 : 72(160)-75(163).
 29. 安西尚彦. 尿酸降下薬の分子標的としての腎尿酸トランスポートソーム. *医学のあゆみ* 2011 ; 236 : 863-864.
 30. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, Hosoya T. 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.
 31. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, Usala G, Mulas A, Lai S, Dei M, Orrù M, Albai G, Bandinelli S, Schlessinger D, Lakatta E, Scuteri A, Najjar SS, Guralnik J, Naitza S, Crisponi L, Cao A, Abecasis G, Ferrucci L, Uda M, Chen WM, Nagaraja R. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet* 2007 ; 3 : e194.
 32. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, Srivastava S, Kitamura K, Hisatome I, Endou H, Sakurai H. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 26834-26838.
 33. 安西尚彦. 腎臓尿酸輸送の分子機序 : 新規創薬標的としての尿酸トランスポーター. *日薬理誌* 2010 ; 136 : 316-320.
 34. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyasermkul P, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Nakamura T, Morimoto Y, Kamakura K, Sakurai Y, Nonoyama S, Kanai Y, Shinomiya N. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008 ;

- 83 : 744–751.
35. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y, Nakamura Y, Kamatani N. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 210–215.
36. Polgar O, Robey RW, Bates SE. ABCG2 : structure, function and role in drug response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008 ; 4 : 1–15.
37. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, Ito K, Kusanagi Y, Chiba T, Tadokoro S, Takada Y, Oikawa Y, Inoue H, Suzuki K, Okada R, Nishiyama J, Domoto H, Watanabe S, Fujita M, Morimoto Y, Naito M, Nishio K, Hishida A, Wakai K, Asai Y, Niwa K, Kamakura K, Nonoyama S, Sakurai Y, Hosoya T, Kanai Y, Suzuki H, Hamajima N, Shinomiya N. 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.
38. 大内基司, 大谷直由, 安西尚彦. 腎尿管尿酸輸送の分子機序. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* 2015 ; 160–164.