

## ステートメント

- 腎性低尿酸血症は、血清尿酸値の低値を特徴とし、腎からの尿酸排泄亢進によって引き起こされる疾患である。  
コンセンサス 5  
★★★★★
- 腎性低尿酸血症のうち、尿酸再吸収トランスポーターであるURAT1/SLC22A12遺伝子変異によるものは腎性低尿酸血症1型、GLUT9/SLC2A9遺伝子変異によるものは2型と呼ばれる。  
コンセンサス 5  
★★★★★
- 腎性低尿酸血症1型、2型ともに基本的に無症状であるが、合併症として運動後急性腎障害と尿路結石症が報告されている。  
コンセンサス 5  
★★★★★

## まとめ

腎性低尿酸血症は、血清尿酸値の低値を特徴とし、腎臓の近位尿細管における尿酸再吸収の低下による尿酸排泄亢進によって引き起こされる疾患である。近位尿細管において尿酸再吸収を司る尿酸トランスポーター遺伝子には、URAT1/SLC22A12遺伝子とGLUT9/SLC2A9遺伝子があり、それぞれの機能消失型遺伝子変異が、腎性低尿酸血症1型と2型の原因となる。腎性低尿酸血症は特に日本人に多く、1型の頻度が高い。1型の原因変異としてはURAT1/SLC22A12遺伝子のW258X変異が最も多く、次いでR90H変異が多い。腎性低尿酸血症1型、2型ともに基本的に無症状であるが、ともに合併症として運動後急性腎障害と尿路結石症が報告されている。腎性低尿酸血症には1型、2型以外にも原因が特定されていないものが存在する。

## 1. 尿酸の代謝と動態

アデニン・グアニンなどのプリン塩基は、核酸やアデノシン三リン酸（ATP）などの構成成分である。マウスを含む多くの哺乳類では、尿酸オキシダーゼ（ウリカーゼ）により尿酸はアラントインへと代謝されるが、ヒトやチンパンジーなどのヒト上科では、ウリカーゼ遺伝子の偽遺伝子化のためウリカーゼは活性を持たず<sup>1,2</sup>、したがって尿酸は代謝さ

れない。すなわち、尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物である（図1）。健常者において、尿酸は肝臓などで約700 mg/日産生され、その約2/3が腎臓から、残り約1/3が消化管など腎外から排泄される。

## 2. 生理学的な尿酸再吸収と腎性低尿酸血症の病態

尿酸は腎臓の糸球体で100%濾過されたのち、近位尿細管でほとんどが再吸収される。最終的に尿中に排泄される尿酸の量（約6～10%）

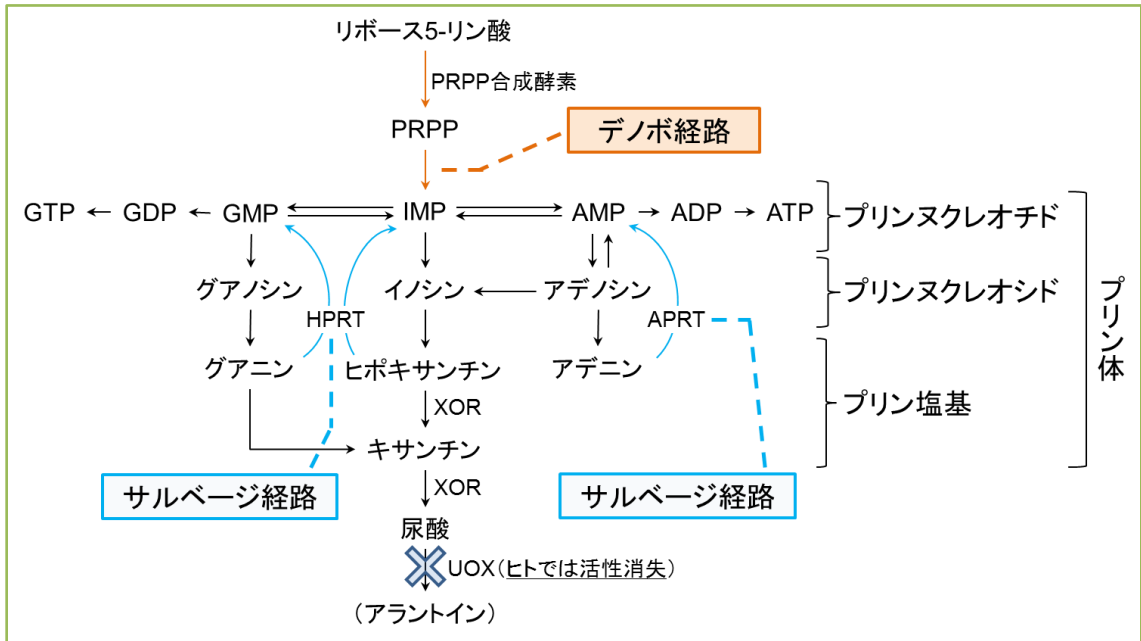


図1 尿酸代謝

尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物である。プリン塩基は、新規にプリン塩基を産生するデノボ経路から供給されるほか、プリン塩基を再利用するサルベージ経路からも供給される。最終的にはXORにより尿酸まで代謝されるが、ヒトではウリカーゼ遺伝子の偽遺伝子化のため、尿酸はそれ以上代謝されない最終代謝産物である。(略語については巻頭の略語一覧を参照)

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。尿酸を再吸収し尿管側（尿管側）から血管側へ細胞膜を通過させるトランスポーター（輸送体）は尿酸再吸収トランスポーター（図2A）と呼ばれる。また、血管側から尿管側（尿管側）へ尿酸を分泌するトランスポーターとして尿酸排泄トランスポーターの存在も知られている。遺伝子変異により尿酸再吸収トランスポーターの機能が低下すると、尿酸排泄が亢進する（図2B、C）。その結果、血清尿酸値（ $S_{UA}$ ）が低下した状態となるのが腎性低尿酸血症（RHUC）の基本的な病態である。

1950年にこの疾患についての初めて報告がなされ<sup>3</sup>、日本からは1975年に初めて報告された<sup>4</sup>。当初より日本人及びユダヤ人に多い疾患と考えられ<sup>5</sup>、その後の研究によりRHUCの原因遺伝子が同定され<sup>6,7</sup>、分子病態が明らかに

なっている。

### 3. 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)及びglucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9)という2つの尿酸再吸収トランスポーターを介して行われる<sup>6-8</sup>（図2）。RHUCのうちURAT1/SLC22A12遺伝子変異によるものを腎性低尿酸血症1型（MIM: 220150）、GLUT9/SLC2A9遺伝子変異によるものを2型（MIM: 612076）と呼ぶ（表1）<sup>9,10</sup>。

図3に示すように、1型、2型の原因遺伝子変異は尿酸輸送機能がほぼ消失することが特徴である<sup>6-8</sup>。腎性低尿酸血症の合併症として運動後急性腎障害（EIAKI）<sup>11,12</sup>と尿路結石症<sup>11</sup>が知られているが、これらの合併症は1型<sup>13</sup>、

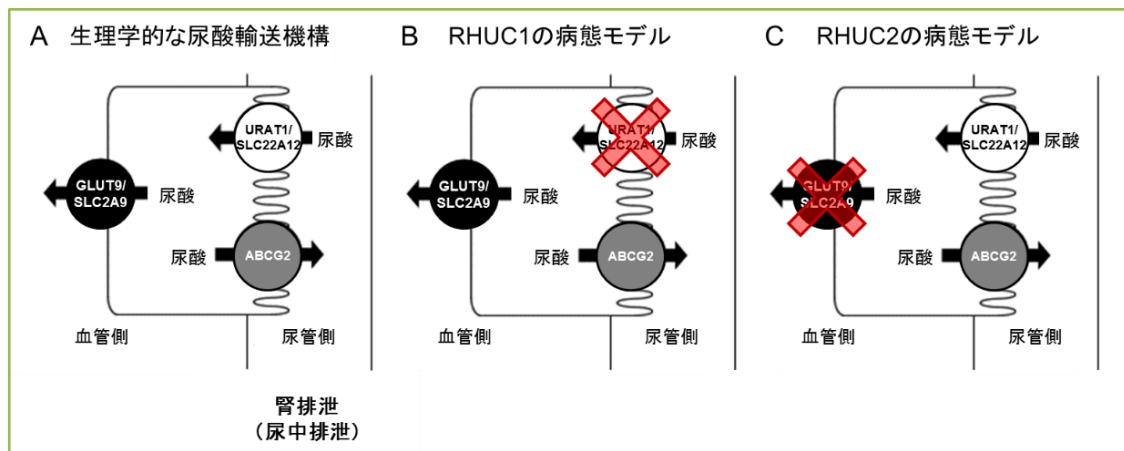


図2 近位尿細管における生理学的な尿酸の輸送機構と腎性低尿酸血症の病態モデル

- (A) ヒト腎臓の生理学的な尿酸の輸送機構。尿酸再吸収トランスポーターであるURAT1/SLC22A12及びGLUT9/SLC2A9、そして尿酸排泄トランスポーターであるABCG2の3つがヒトにおいて血清尿酸値の調整に影響を持つ代表的なトランスポーターである。
- (B) 腎性低尿酸血症1型 (RHUC1) の病態モデル。URAT1/SLC22A12の尿酸再吸収機能の低下が尿中排泄の増加・血清尿酸値の低下をもたらす。
- (C) 腎性低尿酸血症2型 (RHUC2) の病態モデル。GLUT9/SLC2A9の再吸収機能の低下により、尿中排泄の増加・血清尿酸値の低下をもたらす。

(文献8より引用改変)

2型<sup>14</sup>とともに認められることが報告されている。

### 1) 腎性低尿酸血症1型

(renal hypouricemia type 1; RHUC1)

URAT1/SLC22A12はRHUCの原因遺伝子として2002年に初めて同定された遺伝子である<sup>6</sup>。日本人のRHUCの多くが機能消失型遺伝子変異であるW258X変異 (258番目のトリプトファン (W) がストップコドン (X) に変異; rs121907892) を原因としており、次いで頻度が高いのは同じく機能消失型遺伝子変異であるR90H変異 (90番目のアルギニン (R) がヒスチジン (H) に変異; rs121907896) を原因とする症例であることが報告されている。こ

れらの変異 (W258XまたはR90H) を1つ

(ヘテロ変異) または2つ (ホモ変異または複合ヘテロ変異<sup>注</sup>) 持つことにより、日本人男性では平均で6.2 mg/dlあった $S_{UA}$ がそれぞれ4.0 mg/dlまたは0.8 mg/dlへと低下し、日本人女性では平均で4.5 mg/dlあった $S_{UA}$ がそれぞれ3.5 mg/dlまたは0.6 mg/dlへと低下することが報告された<sup>15</sup>。そのため、軽度の低尿酸血症 ( $S_{UA}$  2.1 mg/dl以上3.0 mg/dl以下)<sup>7</sup>を呈するヘテロ変異の症例 (軽度のRHUC症例) も認められる。その他の変異としてE298D変異 (298番目のグルタミン酸 (E) がアスパラギン酸 (D) に変異; rs121907894)<sup>6</sup>やT217M変異 (217番目のトレオニン (T) がメチオニン (M) に変異; rs121907893)<sup>6,13</sup>などが報告さ

表1 ヒトの尿酸トランスポーターと腎性低尿酸血症 (文献10より引用改変)

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)
GLUT9/SLC2A9	4p16-p15.3	同上	腎性低尿酸血症2型 (RHUC2)

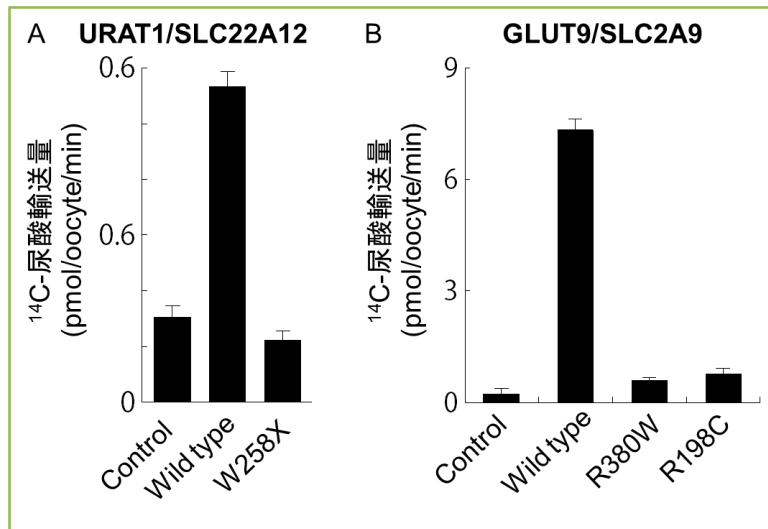


図3 尿酸輸送機能解析

(A) URAT1/SLC22A12および(B) GLUT9/SLC2A9の輸送機能解析の結果。いずれの変異体も尿酸輸送機能がほぼ消失することが特徴である。  
(文献6~8より引用改変)

れているが、前二者より頻度は低い。

注) 複合ヘテロ変異：同一遺伝子上の異なる場所で、それぞれ父方及び母方由来の病因ヘテロ変異を持つことを指す。

## 2) 腎性低尿酸血症2型 (renal hypouricemia type 2; RHUC2)

GLUT9/SLC2A9はRHUCの原因遺伝子として2番目に同定された尿酸再吸収トランスポーター遺伝子である<sup>7</sup>。URAT1/SLC22A12遺伝子に変異のないRHUC患者の解析により見出され、尿酸再吸収機能消失型遺伝子変異であるR380W変異(380番目のアルギニン(R)がトリプトファン(W)に変異; rs121908321)とR198C変異(198番目のアルギニン(R)がシステイン(C)に変異; rs121908322)などが知られている<sup>7</sup>。ただし、これらの変異を認めるものを含めて、RHUC2はRHUC1に比べて頻度は低い。なお臨床データ上は、RHUC1の尿中尿酸排泄率( $FE_{UA}$ ; 詳細は第4章を参照)は30~70%程度であるのに対して、RHUC2の場合(特にホモ変異の場

合)は100%を超えることも多い<sup>14</sup>。

RHUCには1型、2型以外にも原因が特定されていないものが存在する。

## ● 文献

1. Wu, X. W., Lee, C. C., Muzny, D. M. & Caskey, C. T. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **86**, 9412-9416 (1989).
2. Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O. & Takahata, N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* **19**, 640-653 (2002).
3. Praetorius, E. & Kirk, J. E. Hypouricemia: with evidence for tubular elimination of uric acid. *J. Lab. Clin. Med.* **35**, 865-868 (1950).
4. Akaoka, I., Nishizawa, T., Yano, E., Takeuchi, A. & Nishida, Y. Familial hypouricaemia due to renal tubular defect of urate transport. *Ann. Clin. Res.* **7**, 318-324 (1975).
5. Suzuki, T., Kidoguchi, K. & Hayashi, A. Genetic heterogeneity of familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Jinrui Idengaku Zasshi* **26**, 243-248 (1981).
6. Enomoto, A. *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **417**, 447-452 (2002).
7. Matsuo, H. *et al.* Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 744-751 (2008).

8. 松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥. 尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター. *細胞工学* **31**, 553-557 (2012).
9. Kawamura, Y. *et al.* Pathogenic GLUT9 mutations causing renal hypouricemia type 2 (RHUC2). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **30**, 1105-1111 (2011).
10. 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**, 145-154 (2012).
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. Kikuchi, Y. *et al.* Patients with renal hypouricemia with exercise-induced acute renal failure and chronic renal dysfunction. *Clin. Nephrol.* **53**, 467-472 (2000).
13. 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).
14. Dinour, D. *et al.* Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 64-72 (2010).
15. Sakiyama, M. *et al.* The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. *Sci. Rep.* **6**, 20148 (2016).

