

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08224

研究課題名(和文)尿酸トランスポーターの一塩基多型に着眼した腎不全進行因子の解明

研究課題名(英文)Elucidation of factors contributing to the progression of renal impairment based on single nucleotide polymorphism of uric acid transporter

研究代表者

市田 公美 (Ichida, Kimiyoshi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80183169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高尿酸血症を来すABCG2機能低下の腎機能低下速度への影響を解明することを目的とし、ABCG2遺伝子の一塩基多型を用いて検討した。276名のCKD患者を対象とした検討で、CKDステージG3群において、推定ABCG2機能低下に伴いeGFR低下が促進される傾向が認められた。また、健常者1885名(eGFR>60 mL/min/1.73m²)を対象とした後ろ向きコホート調査でも、9-10年の長期の時間経過により推定ABCG2機能低下が有意に腎機能を低下させた。更に血清尿酸値等で傾向スコアによるマッチングをした場合にも同様な結果であり、ABCG2の血清尿酸値を介さない腎機能への関与も明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ABCG2の機能低下が高尿酸血症を引き起こすと同時に、高尿酸血症を介さずにも腎障害の進行を促進することが明らかになった。さらに高尿酸血症に著しいABCG2機能低下を合併すると、腎障害の進行は促進されることも明らかになった。ABCG2の機能低下を来す一塩基多型Q126XとQ141Kの頻度は高いことから、将来的には高尿酸血症患者のABCG2の一塩基多型を調べることにより、より腎障害の進行のリスクの高い患者に絞って、その他のリスクの管理や生活指導を行えるようになることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Hyperuricemia is a risk factor for the development of renal disease or a facilitator of renal impairment, and to clarify the effect of ABCG2 function on the renal function decline, we evaluated the single nucleotide polymorphisms Q126X and Q141K in the ABCG2 gene. In a study of 276 CKD patients, there was a trend toward accelerated eGFR decline with presumed ABCG2 functional decline in the CKD stage G3 group. A retrospective cohort study of 1885 healthy subjects (eGFR >60 mL/min/1.73m²) also showed that estimated ABCG2 functional decline significantly reduced renal function over a longer time course of 9-10 years. Furthermore, the results were similar when matched by propensity score for age, gender (males only), eGFR, BMI, and serum uric acid level, indicating the involvement of ABCG2 in renal function independent of serum uric acid level.

研究分野：尿酸代謝

キーワード：CKD ABCG2 腎機能 尿酸トランスポーター 尿酸 一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

高尿酸血症は痛風や尿路結石の原因となるだけでなく、腎疾患における腎障害の促進因子であることが明らかになっている。高尿酸血症は尿酸産生量の増加などにより尿中尿酸排泄量が増加する腎負荷型（産生過剰型及び腎外排泄低下型）、腎臓における排泄効率が低下する排泄低下型、両方の特徴を持った混合型に、機序から分けられる。尿酸の排泄の70-80%が腎臓を介し、残りは主に腸管を介して行われる。したがって、腎臓における尿酸排泄能が主に血清尿酸値を規定している。血清尿酸値を規定する尿酸トランスポーターとして、腎臓や腸管などに発現している ABCG2、主に腎臓に発現している urate transporter 1 (URAT1)/SLC22A12 や GLUT9/SLC2A9 などが同定されている。尿酸の再吸収に働くトランスポーターとしては、尿細管上皮細胞の管腔側膜に発現する URAT1/SLC22A12 と血管側膜に発現する GLUT9/SLC2A9 が中心的に働き、分泌に関しては管腔側膜に発現する ABCG2 が重要な役割を担っている。

慢性腎不全においては、腎機能の低下に伴い、腎臓からの尿酸排泄が低下し高尿酸血症をきたす。この際、腎機能低下に比して尿酸排泄は亢進（尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス上昇）し、血清尿酸値上昇を抑制する方向に働く。また、腎機能低下に伴い、尿中尿酸排泄量が減少することによっても、高尿酸血症を回避する方向に働くことが知られている。この機序に関連する研究として、最近、5/6腎摘慢性腎不全モデルラットにおいて、回腸での Abcg2 の mRNA 発現量が有意に増加することが連携研究者の内田らのグループにより報告された (Clin Exp Nephrol 18, 50, 2014)。さらに、ヒト小腸上皮モデル (Caco-2) 細胞において、尿毒症物質であるインドキシル硫酸により ABCG2 の mRNA 発現量が有意に増加することが報告された。これらのことから、ABCG2 を介した腸管における尿酸排泄が増加することにより、腎臓からの尿酸排泄を減少させることが可能になっていると推定される。以上のように、腎機能の低下に伴い、尿酸関連遺伝子の発現量などが変化し、生体の変化に対応していることが明らかになってきた。これらのことから、腎機能低下時に機能変化をきたす一塩基多型 (SNPs) が尿酸関連遺伝子であると、腎機能低下に十分な対応をすることができず、腎機能低下速度に差が生じると我々は考えた。

2. 研究の目的

慢性腎臓病患者や健常者において、病型別の血清尿酸値、尿酸トランスポーターの機能変化をきたす一塩基多型 (SNPs) や尿毒症物質濃度などと腎機能低下速度の関係を検討することにより、慢性腎臓病の進行または経年的な腎機能低下に尿酸トランスポーターなどの尿酸関連因子がどの様に係わっているかを解明する。

3. 研究の方法

A 慢性腎臓病における検討

私立大学医学部附属病院を受診した CKD 患者 (N=276) (eGFR : 45.6 ± 11.5 mL/min/1.73m²) を対象に、ABCG2 の推定機能と腎機能の低下速度を最小二乗法に基づく混合効果 (LME) モデルに当てはめ解析した。ABCG2 の推定機能は ABCG2 遺伝子の変異によって推定した。126 番目のグルタミンが終始コドンに変異する Q126X (rs72552713) は尿酸排泄能が消失し、141 番目のグルタミンがリジンに変異する Q141K (rs2231142) は尿酸輸送能が半減する。この2つの一塩基多型は同じハプロタイプ上には存在せず独立したリスクと考えられるため、組み合わせによって ABCG2 の推定機能を 100%・75%・50%・25%とした。なお、LME モデル解析では推定 ABCG2 機能群間の観察開始時の eGFR をマッチさせ、観察開始時点の腎機能の影響を平坦化した標本を用いている。

B 軽度腎機能低下から腎機能正常例における検討

健康診断データ (N=1,885) (eGFR : 98.0 ± 19.6 mL/min/1.73m²) を用い後ろ向きコホート調査を行った。観察開始時の腎機能、血清尿酸値で層別化を行い、4つのグループに分類した。各グループの観察開始時点、経時的平均値、観察終了時点の3点における反復測定モデルの ANOVA、及び混合効果 (LME) モデルの経時的な解析を行い、ジェノタイプングにより推定された ABCG2 機能率と腎機能の低下速度の関連性を調査した。

4. 研究成果

A 慢性腎臓病における検討

CKD ステージ G3 群において、観察期間内では推定 ABCG2 機能率群間の eGFR に有意な差は生じなかった。しかしながら観察期間内での eGFR の推移において、推定 ABCG2 機能と観察開始時からの時間経過の交互作用に有意性が確認された ($p < 0.001$)。

推定 ABCG2 機能と観察開始時からの時間経過との交互作用に有意性が確認されたことから、ABCG2 の機能が減少すると腎機能の低下速度は大きくなることが示唆される ($p < 0.001$)。また本研究では、CKD ステージ G3 の患者に階層化し更に観察開始時の eGFR でマッチさせたことから、

観察開始時の腎機能の差によるバイアスは縮小されている。しかしながら ABCG2 機能が減少した CKD 患者の例数を十分に確保することができなかつたため、観察期間内での eGFR に有意な差を確認することができず、また観察開始時の腎機能以外のバイアスを排除することが困難であった。以上を踏まえた今後の課題として推定 ABCG2 機能が低下した CKD 患者、特に推定 ABCG2 機能が 25% 以下に低下した患者の例数を増やすことが挙げられる。

B 軽度腎機能低下から腎機能正常例における検討

反復測定モデルの ANOVA では、血清尿酸値 ≥ 6.0 mg/dL かつ CKD ステージ G2 群 $60 < eGFR \leq 90$ mL/min/1.73m² のグループにおいて、9-10 年の長期の時間経過により推定 ABCG2 機能率 50% 以下群が他の推定 ABCG2 機能率群に比べ有意に腎機能が低下した ($n=406$, $p=0.047$)。更に観察開始時点での年齢・性別 (男性のみ)・eGFR・BMI・血清尿酸値で調整し (傾向スコアによるマッチング)、LME モデルによる解析をした場合にも同様に ABCG2 機能低下により腎機能低下が加速した ($n=305$, $p=0.0485$)。この集団の観察期間中の平均血清尿酸値は各群間に差はなかった (ABCG2 正常機能群, 6.8 ± 0.1 ; 75% 機能群, 6.9 ± 0.1 ; $\leq 50\%$ 機能群, 7.0 ± 0.2 ; Two-tail ANOVA, $p = 0.450$)。以上の結果から、健康人において ABCG2 が腎保護的な機能を有していることが示唆された。また腎機能低下が加速した機序として、ABCG2 機能低下が血清尿酸値の上昇とは独立したリスク因子として作用した可能性が示唆された。

結論

慢性腎臓病患者において、推定 ABCG2 機能低下は腎機能低下を促進する傾向は認められたが、例数が十分でないなどにより有意差を認めるには至らなかった。しかし、健康診断データを用いた検討により、血清尿酸値 ≥ 6.0 mg/dL かつ CKD ステージ G2 群において推定 ABCG2 機能低下は腎機能低下を促進することから、ABCG2 は腎保護作用を有することが明らかになった。興味深いことに、ABCG2 機能低下による腎機能低下促進は血清尿酸値上昇を介した効果だけではなかった。その機序としては、尿中尿酸排泄量増加またはインドキシル硫酸蓄積が考えられた。しかし、A の集団ではまだ測定結果が出ておらず、B の集団では測定できないことから、今回機序について明らかにすることはできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ohashi Y
2. 発表標題 Decreased ABCG2 Activity accelerates the Age-Dependent Decline in Renal Function
3. 学会等名 Purine and Pyrimidine Society Annual Symposium
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋勇紀
2. 発表標題 健常集団における腎機能とABCG2機能低下の関係
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋勇紀
2. 発表標題 健常人におけるABCG2の腎保護的機能の解明
3. 学会等名 第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋 勇紀
2. 発表標題 CKD患者の腎機能低下に及ぼす尿酸トランスポーターABCG2の保護的役割の解明（第2報）
3. 学会等名 第53回日本痛風・尿酸核酸学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増本 翔
2. 発表標題 CKD患者の腎機能低下に及ぼす尿酸トランスポーター-ABCGの保護的役割の解明（第2報）
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 31.大橋勇紀
2. 発表標題 健常人におけるABCG2の腎保護的機能の解明
3. 学会等名 第136回 成医会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	内田 俊也 (UCHIDA Shunya) (50151882)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
連携研究者	松尾 洋孝 (MATSUO Hirotaka) (00528292)	防衛医科大学校・医学科・准教授 (82406)	
連携研究者	細山田 真 (HOSOYAMADA Makoto) (00291659)	帝京大学・薬学部・教授 (32643)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	高田 龍平 (TAKADA Tappei) (90376468)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関