新規尿酸排出トランスポーターURATv1の尿酸輸送特性の解析

安西 尚彦¹⁾ Promsuk Jutabha¹⁾ 木村 徹¹⁾
遠藤 仁^{1,2)} 櫻井 裕之¹⁾

目 的

ヒト腎臓の尿酸輸送は、その排泄低下が高尿酸血症発症と関連するため臨床的に重要である。2008年に、我々はGenome-wide association studyにより高尿酸血症発症と関連が示唆された*SLC2A9* (Li *et al.*, *PLoS Genet*, 2007) の遺伝子産物であるグルコーストランスポーターGLUT9による尿酸輸送特性を解析し、電位依存性尿酸排出トランスポーターURATv1であることを明らかにし報告した (Anzai *et al.*, *J Biol Chem*, 2008)。そこでさらにURATv1の尿酸輸送特性の解析を行い、URAT1のそれと比較をすることで、新規高尿酸血症治療薬創製の可能性を検討した。

方 法

SLC2A9 cRNAを*In vitro* transcription法により作成し、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させて尿酸輸送活性を調べた。URATv1による尿酸輸送のトランス亢進効果の解析、およびRI標識尿酸の細胞からの排出実験には、cRNA発現卵母細胞へのMicroinjection法による基質の注入を行った。URATv1による尿酸輸送 (20 μ M) の抑制実験には、1 mMの非標識化合物を用いた。

結 果

URATv1による尿酸輸送は、細胞内付加されたグルコースやフルクトースによるトランス亢進作用は示さず、またURAT1の交換基質として知られるモノカルボン酸の乳酸、ニコチン酸、ピラジンカルボン酸 (PZA) によるトランス亢進作用も示さなかった。またURATv1による尿酸輸送は、尿酸排泄薬のベンズブロマロン、プロベネシド、フェニルブタゾン、ロサルタン、そしてNSAIDのインドメタシンによる抑制を受けたが、乳酸、ニコチン酸、オロト酸、PZA、 β ヒドロキシ酪酸や利尿薬のフロセミド、ブメタニドによる抑制は受けなかった。ベンズブロマロンによるIC₅₀, 43 μ Mであった。

考 察

URATv1の尿酸輸送特性は、管腔側膜に存在する交換輸送体であるURAT1とは異なることから、URATv1は新規尿酸降下薬の分子標的となる可能性が示唆された。

1) 杏林大学医学部薬理学教室

Naohiko Anzai, Promsuk Jutabha, Toru Kimura,
Hitoshi Endou and Hiroyuki Sakurai

2) 株式会社ジェイファーマ

Hitoshi Endou