受賞講演 1

腎尿酸輸送の分子機序

安西 尚彦

ヒトにおいて主に肝臓で産生される尿酸の多くは腎臓から排出される。血中尿酸値を変動させる薬物の反応性から提案された4コンポーネントモデルから、腎皮質の微絨毛膜と基底側膜の小胞を用いた古典的な輸送実験がなされ、腎尿細管の細胞膜には尿酸を輸送する担体(トランスポーター)が存在することが示唆されていた。この腎臓の尿酸輸送は双方向性と大きな種差の存在から、その分子実体は長らく不明のままであった。しかし2000年のヒトのゲノム概要配列の解明を契機とした所謂「ポストゲノム」時代が始まり、ゲノム情報を巧みに利用することで、杏林大学の遠藤らは尿酸トランスポーター URAT1 (*SLC22A12*) 分子同定 (Enomoto *et al.*, *Nature*, 2002) に世界に先駆けて成功した。

受賞者は URAT1 の C 末端に PDZ モチーフと呼ばれるタンパク質間相互作用に関与するペプチド配列が存在する事に着目し、ヒト腎臓 cDNA library を対象とした酵母 Two-hybrid 法によるスクリーニングを行った所、細胞膜直下で支持タンパク質として働く PDZK1 の同定に成功した (Anzai *et al.*, *J Biol Chem*, 2004)。これがその後「トランスポートソーム」と呼ばれる、トランスポーターを中心とした輸送分子複合体が「機能ユニット」として生理機能そして病態発症を理解す

る新規概念の形成に貢献した。

その後2007年から始まった全ゲノム関連解析 (GWAS) から、痛風発症関連因子として見出された多くのオーファン(基質未同定)トランスポーター遺伝子の輸送基質解明に受賞者は取組んだ。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた解析により、2008年には URAT1 が尿細管細胞内に取込んだ尿酸の血管側の排出口となる電位差駆動性尿酸トランスポーター URATv1 (*GLUT9/SLC2A9*) の同定 (Anzai *et al.*, *J Biol Chem*, 2008)、続く2010年には腎尿細管管腔側膜にあって URAT1 が取込んだ尿酸を管腔内にリークさせる電位差駆動性有機酸トランスポーター NPT4 (*OATv1/SLC17A3*) の同定 (Jutabha, Anzai *et al.*, *J Biol Chem*, 2010) に成功した。以上の分子群の同定は、管腔側の URAT1 を中心とし、血管側への尿酸回収路となる URATv1 と管腔側への尿酸排出路となる NPT4 のバランスが正味の尿酸の再吸収ないし分泌を決める「3ファクターモデル」の提唱につながった (Anzai and Endou, *Semin Nephrol*, 2011)。

以上の研究は長年に渡る日本を初めとした基礎・臨床の両分野における先人の残した遺産ともいえる成果無くして成り立たなかった。今後は次代の尿酸研究に道を示す研究を続けて行きたい。