

透析患者における ABCG2トランスポーター機能の検討

大山恵子¹⁾、諸見里仁¹⁾ 大山博司²⁾、松尾洋孝³⁾、
崎山真幸³⁾、高田龍平⁴⁾、市田公美⁵⁾、藤森新⁶⁾

1) つばさクリニック

2) 両国東口クリニック

3) 防衛医科大学学校分子生体制御学講座

4) 東京大学医学部附属病院薬剤部

5) 東京薬科大学病態生理学教室

6) 帝京大学医学部内科

背景

- 腎臓の近位尿細管上皮細胞に発現して、尿酸の尿細管腔への分泌に関わる輸送体としてABCG2 (ATP-binding cassette transporter subfamily G、member 2)トランスポーター (ABCG2)が同定され、ABCG2の機能低下が痛風ないし高尿酸血症の遺伝背景として注目されている(図1)。
- ABCG2は近位尿細管上皮細胞の他にも肝細胞や小腸上皮細胞に発現し、尿酸の腎外排泄の主役と考えられ、ABCG2の機能低下は腎外排泄低下型と呼ばれる新しい病型概念として提唱されている(図2)。
- 腎臓機能の荒廃した血液透析患者におけるABCG2の機能を検討した報告はなかったが、我々は2013年の日本痛風・核酸代謝学会で22例の血液透析患者でABCG2遺伝子を調べ、血液透析導入前に痛風歴を有する患者では、高率にABCG2の機能低下を認めることを報告した。

図1. 近位尿細管における尿酸トランスポーター

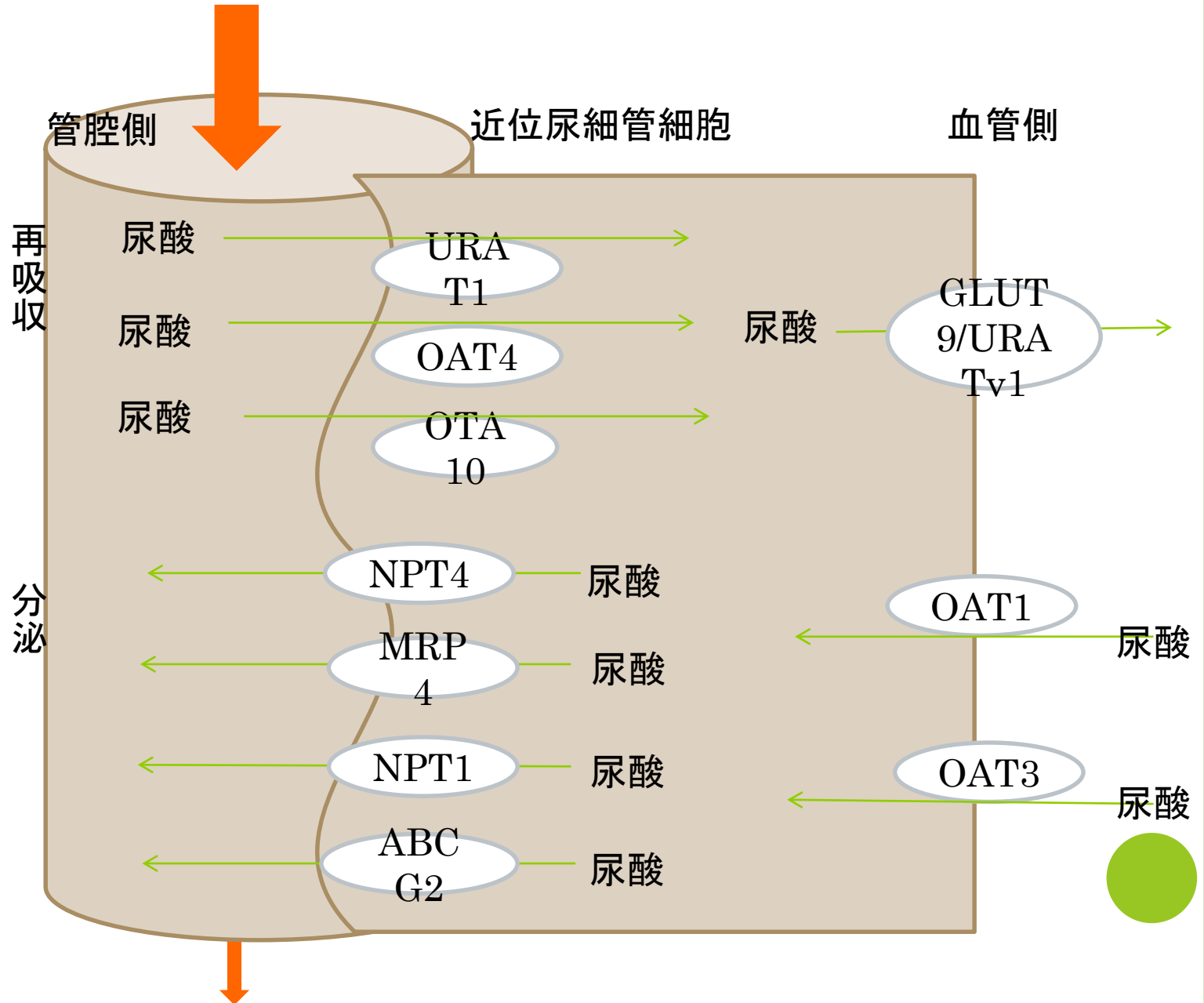
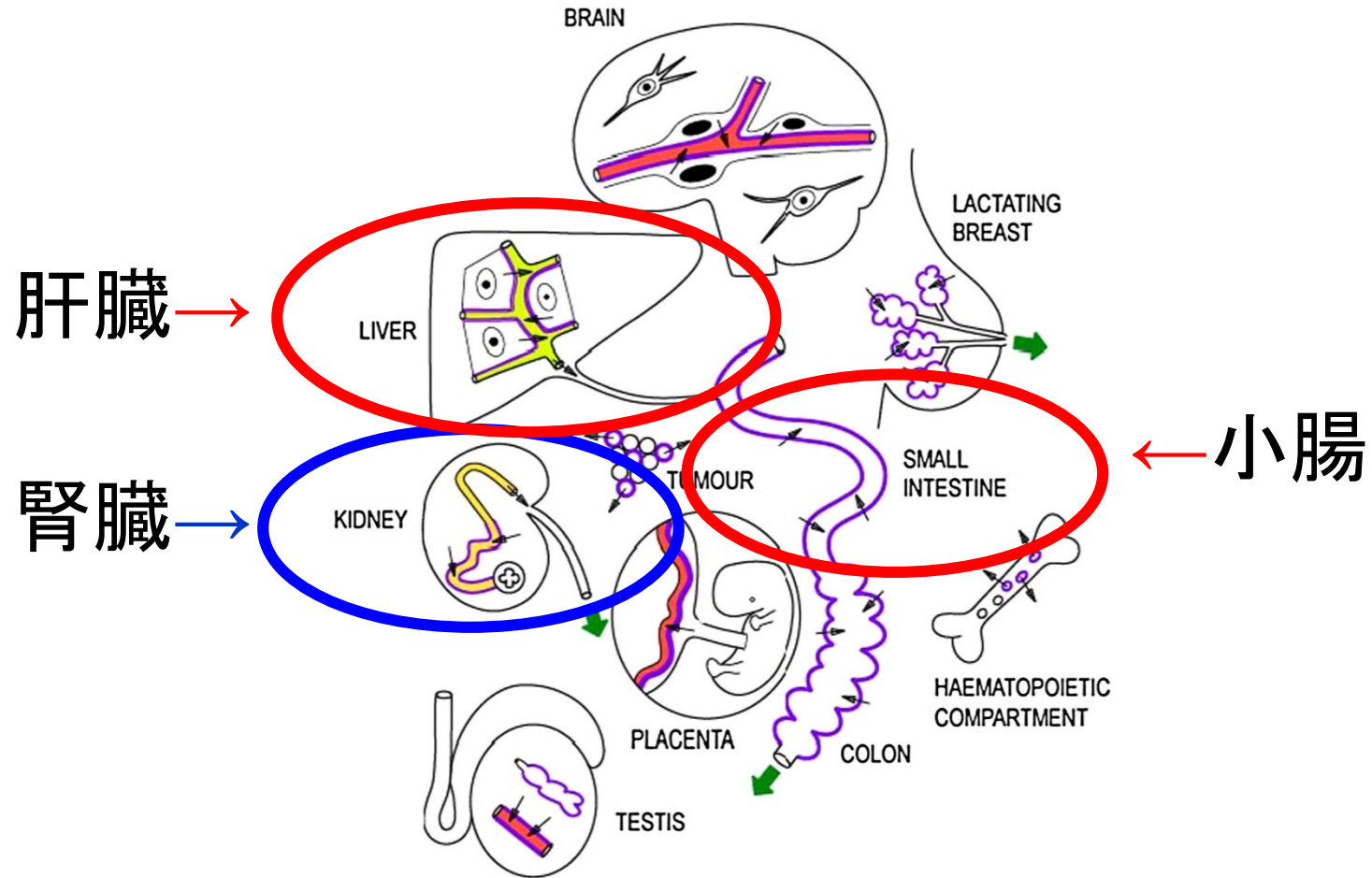


図2. トランスポーターABCG2の体内分布



Vlaming et al. Adv Drug Deliv Rev, 2009.引用



目的

- 高尿酸血症は末期腎不全の発症・進展に深く関与していると考えられているが、血液透析患者のABCG2の機能を検討した報告は少数例を対象とした我々の報告に限られる。
- 腎機能が廃絶している血液透析患者を対象にABCG2の機能を検討することで、尿酸の腎外処理の実態を明らかにする。



対象

- 当院で外来維持透析を施行している血液透析患者139例
- 年齢: 57.1 ± 15.2 歳 (29歳～89歳)
- 男性101例、女性38例
- 原疾患(疑いを含む):
 - 糖尿病性腎症59例、慢性糸球体腎炎22例、
腎硬化症17例、多発性嚢胞腎7例、痛風腎6例、
IgA腎症3例、Alport症候群2例、泌尿器科疾患6例、
ネフローゼ症候群4例、その他2例、不明10例



方法

- ABCG2の機能はABCG2の遺伝子多型変異(Q126XとQ141K)を調べ、その組合せパターンで5群に分類した。
- ABCG2の機能と血液透析導入年齢ならびに血清尿酸値を比較した。
- 血清尿酸値は尿酸降下薬服用患者を除いた106例を対象に、異なる血液透析施行日の透析直前に3回測定したものの平均値を比較した。
- 統計解析はregression analysisにて行った。



結果

- ABCG2機能が100%の患者は56例(40.3%)、機能75%の患者は63例(45.3%)、機能50%の患者は14例(10.1%)、機能25%の患者は6例(4.3%)で、機能0%の患者は存在しなかった(表1)。
- ABCG2機能が低いほど、透析導入年齢は若かった(図3)。
- ABCG2機能が低いほど、血清尿酸値は高値であった(図4)。



表1.ABCG2機能と*ABCG2*遺伝子多型

ABCG2機能	遺伝子型		透析患者数(人)
	Q126X	Q141K	
100%	C/C	C/C	56(40.3%)
75%	C/C	<u>A</u> /C	63(45.3%)
50%	<u>T</u> /C C/C	C/C <u>A</u> / <u>A</u>	14(10.1%)
25%	<u>T</u> /C	<u>A</u> /C	6(4.3%)
0%	<u>T</u> / <u>T</u>	C/C	0



図3. ABCG2機能と透析導入年齢との関係

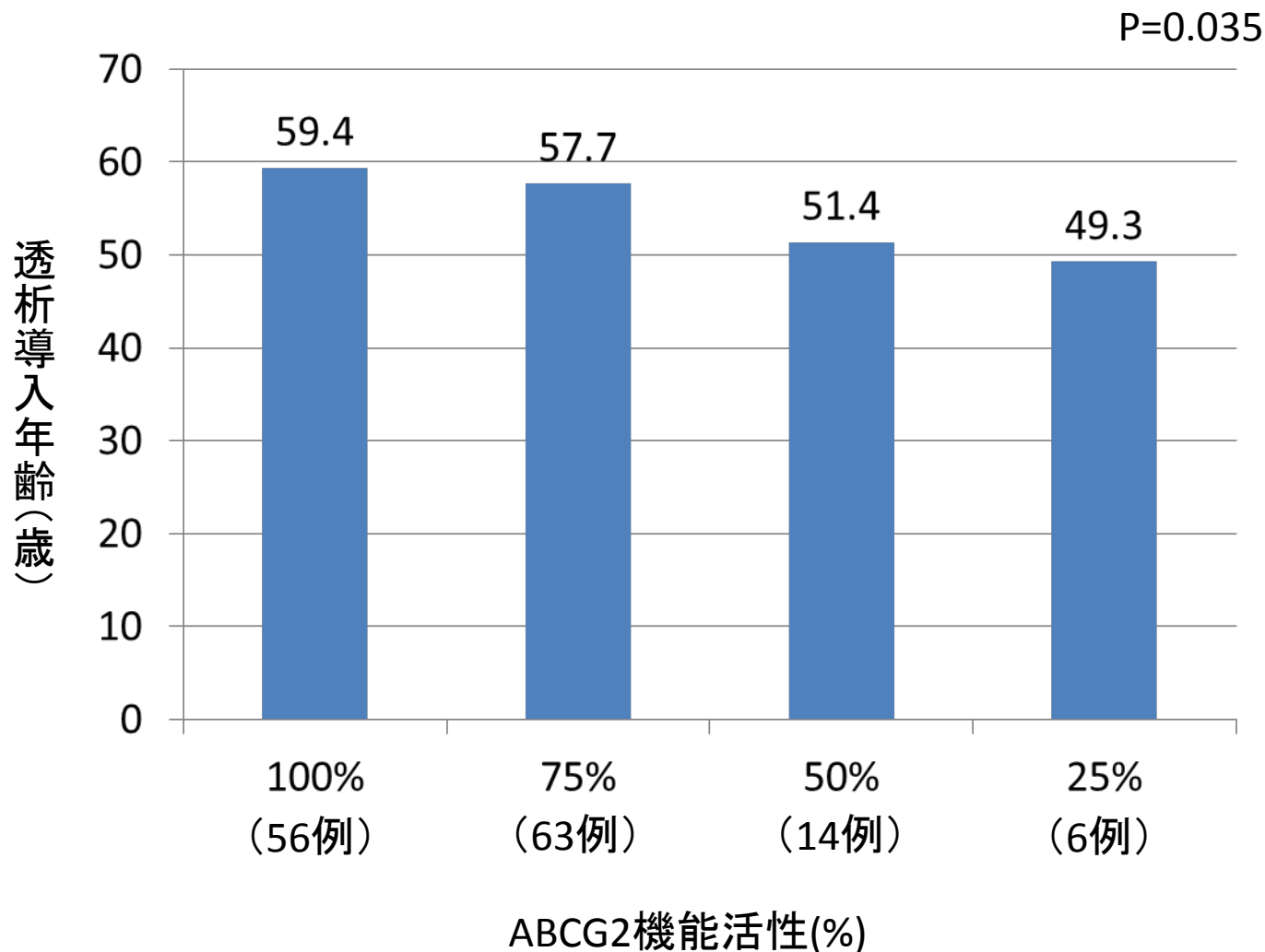
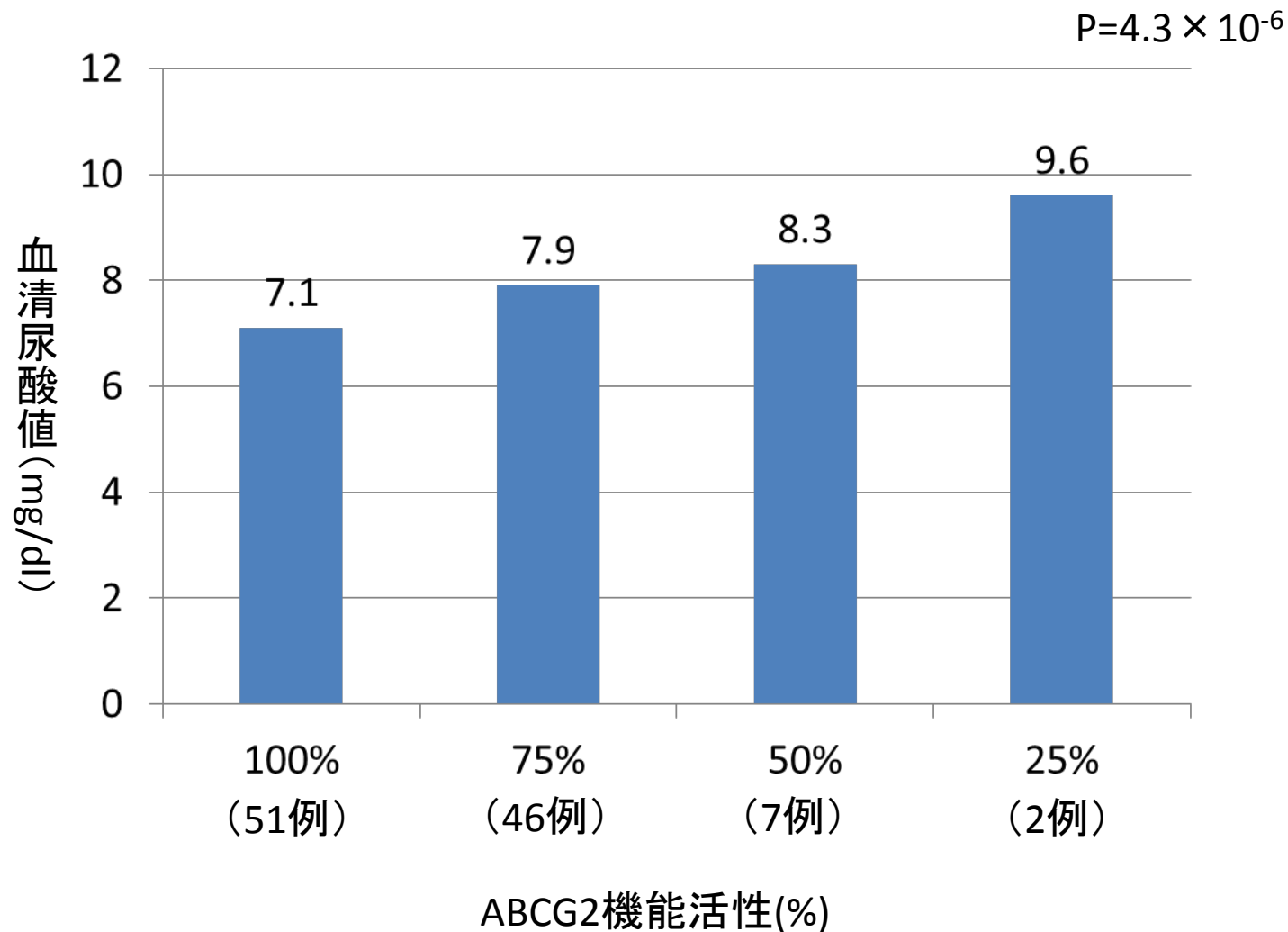


図4. ABCG2機能と血清尿酸値との関係



考察1

高尿酸血症が末期腎障害の予測因子であることが大規模コホート研究で示され、少人数の検討ではあるが、尿酸降下薬を用いた介入試験でも高尿酸血症が腎機能低下の発症・進展に関係する危険因子であることが示されている。今回、末期腎不全のために血液透析を導入された患者において、尿酸の腎排泄で主要な役割を担っていると推定されるABCG2トランスポーターの機能低下が高度なほど透析導入年齢が若いことを見出した。ABCG2の機能低下は高尿酸血症の発症と密接に関係していることから、今回の知見は高尿酸血症が腎機能低下を進展させる危険因子であることを間接的に証明しているものと推察された。



考察2

腎機能低下が進行すると尿酸の腎外処理(特に腸管処理)が亢進すると言われており、腸管にも発現しているABCG2がその主役を演じていると考えられている。ABCG2の機能が低下すると尿酸の腸管排泄が減弱することが動物実験で示されているが、これをヒトで証明することは難しく、未だその実態は明らかではない。今回、腎機能が廃絶している血液透析患者において、ABCG2の機能低下が高度なほど血清尿酸値が高値であることが見出され、尿酸の腎外処理にABCG2の関与が大きいことが示唆された。



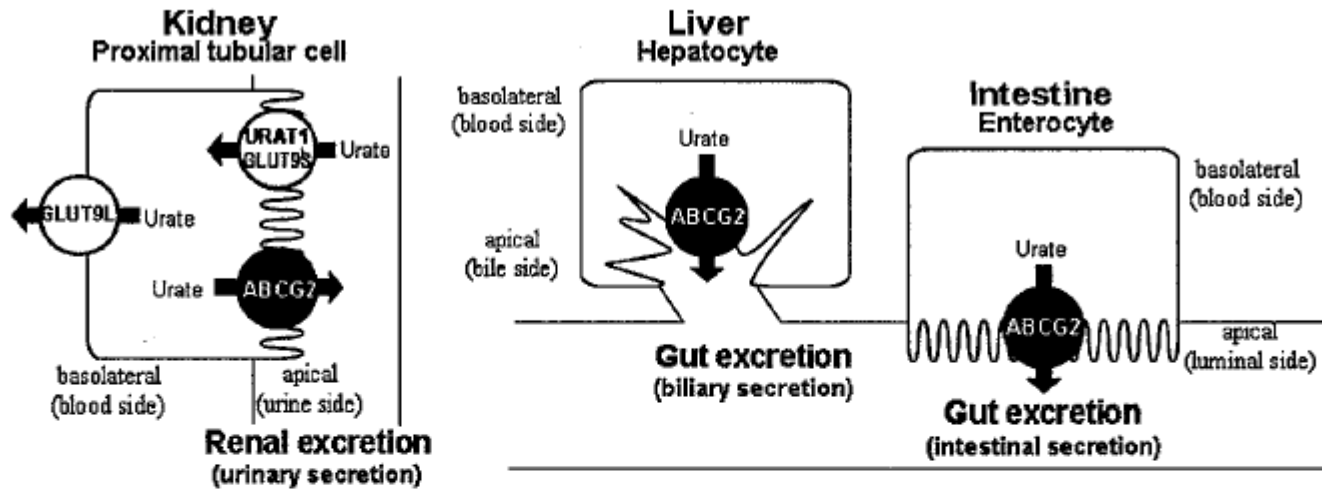
結語

- ABCG2の機能低下は末期腎不全のリスク因子である可能性が示唆された。
- 尿酸の腎外処理にABCG2の関与が重要なことがヒトにおいて初めて明らかにされた。



図2. ABCG2機能低下時の尿酸の腎排泄と腎外処理

Physiological urate excretion model (normal serum urate levels)



Common SNPs
in ABCG2

Impaired urate excretion model (elevated serum urate levels)

