

自衛隊衛生と尿酸研究

松尾洋孝, 中山昌喜

防医大誌 (2022) 47 (4) : 220 - 228

要旨：痛風・高尿酸血症，および低尿酸血症といった尿酸異常症の遺伝学的研究は，自衛隊衛生が深く関与してきた。血清尿酸値を調整する代表的な3つの輸送体をコードする遺伝子は，すべて陸海空自衛隊における尿酸研究が関与している。この3つの遺伝子のうち，*URAT1/SLC22A12*と*GLUT9/SLC2A9*は，日本人に比較的多い単一遺伝子疾患である腎性低尿酸血症の原因遺伝子であり，尿酸再吸収輸送体をコードしている。これらの輸送体は痛風・高尿酸血症の薬剤標的分子として知られるようになり，実際に選択的阻害薬も上市されている。世界初の『腎性低尿酸血症診療ガイドライン』も，腎性低尿酸血症に対するこれまでの知見を総合し，防衛医大が中心となって策定された成果である。また，残り1つの遺伝子である*ABCG2/BCRP*も生活習慣病である痛風・高尿酸血症の主要な原因遺伝子として，尿酸排泄輸送体をコードしていることが示された。一連の*ABCG2*の研究からは，他の生活習慣病とは異なり，痛風・高尿酸血症の発症に遺伝要因が環境要因以上に強く影響していることが明らかとなり，ゲノム医療の実現化に向けた期待が膨らんでいる。質の高い患者集団及びコホート集団を用いたこれらの研究とその手法は，さらにその重要性を増すであろう。今後も自衛隊衛生で尿酸研究を続けることで，隊員のみならず広く世界中の患者に有用な成果が得られることが期待される。

索引用語： 自衛隊衛生 / 運動後急性腎障害 / 腎性低尿酸血症 /
痛風・高尿酸血症 / 尿酸異常症 / *URAT1/SLC22A12* /
GLUT9/SLC2A9 / *ABCG2/BCRP* / 診療ガイドライン /
ゲノム医療

緒 言

近年の情報処理技術の飛躍的な進歩とそれに基づく遺伝学的解析手法の革新的な発展により，従来からの遺伝性疾患の原因遺伝子はもとより，生活習慣病を含めた数多くの疾患に関連する遺伝子が明らかとなってきた。なかでも，血清尿酸値や，痛風・高尿酸血症には遺伝要因が環境要因よりも強いという，他の生活習慣病にはない特徴を有していることが明らかとなった。

痛風・高尿酸血症，および低尿酸血症といった「尿酸異常症」の遺伝学的研究は，自衛隊衛生が深く関与しながら進展してきた。本稿では，血清尿酸値や尿酸異常症に関する遺伝学的進展を中心に，自衛隊衛生がこれまでに果たしてき

た貢献について記載するとともに，将来的な展開・展望を論じてゆく。

自衛隊衛生と腎性低尿酸血症

血清尿酸値の異常高値をきたす疾患として20世紀末までに知られていたものは，Lesch-Nyhan（レッシュ・ナイハン）症候群といったまれな遺伝性疾患のみであった。これらの原因遺伝子の変異があると，尿酸産生が過剰となり高尿酸血症および痛風が引き起こされる。このような単一遺伝子の異常に伴う疾患は「単一遺伝子疾患 monogenic disease」あるいは「メンデル遺伝病 Mendelian disease」と呼ばれるが，患者数は少なく一般臨床の場で見られる機会は多くはない。すなわち，ありふれた疾患 common

disease としての痛風の原因遺伝子は長らく不明であった。

一方で、同じ遺伝性疾患であるが、血清尿酸値が低値を示す腎性低尿酸血症 renal hypouricemia (RHUC)^{1,2)} は、日本人に比較的多いことが知られていた³⁾。RHUC は腎臓における尿酸再吸収不全を本態としており、検査所見上は血清尿酸値の低値（典型的には 2.0 mg/dL 以下）と尿中尿酸排泄率（fractional excretion of uric acid [FE_{UA}]; 尿中尿酸クリアランスと尿中クレアチニンクリアランスの比から得られる。基準値 5.5 - 11%）の高値を示す。多くは基本的に無症状であるものの、運動後急性腎障害 exercise-induced acute kidney injury (EIAKI) や尿路結石を合併症として発症することがあり、これらの合併症の発症や健康診断を契機にしばしば見いだされる疾患である。特に EIAKI は激しい運動（無酸素運動）を行う若年男性に多いとされ、発症時の中央値は 19 歳で、90% 以上が男性であったとする報告もある⁴⁾。自衛隊の新入隊員には、「運動経験があまりなく、また RHUC と診断されないまま入隊した若い日本人男性」が一定数含まれることになるため、このような隊員が初期課程において EIAKI を発症し課程中断に至るケースなどがしばしばあり、自衛隊衛生において問題となっていた。

陸上自衛隊と尿酸再吸収輸送体遺伝子

URAT1/SLC22A12

2002 年、陸上自衛隊熊本病院に EIAKI のため入院していた RHUC を持つ自衛隊員の遺伝子解析から URAT1/SLC22A12 遺伝子が RHUC の原因遺伝子として同定されたことで、最初の尿酸輸送体として Nature 誌に報告された⁵⁾。この遺伝子は「尿酸輸送体」（尿酸トランスポーター）、すなわち脂質二重層からなる細胞膜を尿酸が通過するためのタンパク質である URAT1 をコードしている。なお、遺伝子名は斜体、その遺伝子にコードされるたんぱく質は正体で記載することが慣例であり、本稿でもそのように記載する。URAT1 は腎近位尿細管細胞の刷子縁側（尿細管側）に発現し、血液から濾過されたばかりの原尿から尿酸を再吸収する

役割を担っている（図 1）。機能消失型遺伝子変異を持つと、この尿酸再吸収の機能不全をきたし、RHUC を発症することが証明された。

現在では URAT1 の変異を原因とするものは「腎性低尿酸血症 1 型」（RHUC type 1; RHUC1; MIM: 220150）と呼ばれるようになってきている。なお、「MIM」とは“Mendelian Inheritance in Man”の略であり、メンデル遺伝病の遺伝形式をとる形質や異常のリストとその通し番号を指す。日本人における RHUC のほとんどが RHUC1 であり、それも大多数が W258X (rs121907892) と呼ばれる変異を原因とし、残りの多くは R90H (rs121907896) という変異によるものである。なお、「W258X（あるいは Trp258Stop）」とは、「遺伝子 URAT1 においてトリプトファン（“W”または“Trp”）」に対応する 258 番目のコドンが終止コドン（“X”または“Stop”）に、「R90H（あるいは Arg90His）」とは、「アルギニン（“R”または“Arg”）」に対応する 90 番目のコドンがヒスチジン（“H”または“His”）に、それぞれ変異した一塩基変異 single nucleotide polymorphism (SNP) を指す。また、“rs”に続く番号は、SNP の通し番号を指す。

海上自衛隊と尿酸再吸収輸送体遺伝子

GLUT9/SLC2A9

上述のように、日本人における RHUC のほとんどの原因変異は URAT1 にあるが、URAT1 に変異のない RHUC 患者も見いだされていた。

2008 年、海上自衛隊の大規模健診データベースを用いた低尿酸血症を持つ隊員の探索と遺伝子解析から、第 2 の尿酸輸送体遺伝子 GLUT9/SLC22A12 がその原因遺伝子であるとする報告が American Journal of Human Genetics 誌に掲載された⁶⁾。この遺伝子がコードする GLUT9 は腎近位尿細管細胞の基底膜側（血管側）に発現し、やはり尿酸の再吸収を担っていることが明らかとなり（図 1）、また R380W (Arg380Trp) などの機能消失型遺伝子変異を持つと、この尿酸再吸収の機能不全から、やはり腎性低尿酸血症を呈することが示された。この報告後、GLUT9 の変異を原因とする RHUC は「腎性低尿酸血症 2 型」（RHUC type 2; RHUC2; MIM: 612076）と呼ばれるようになって

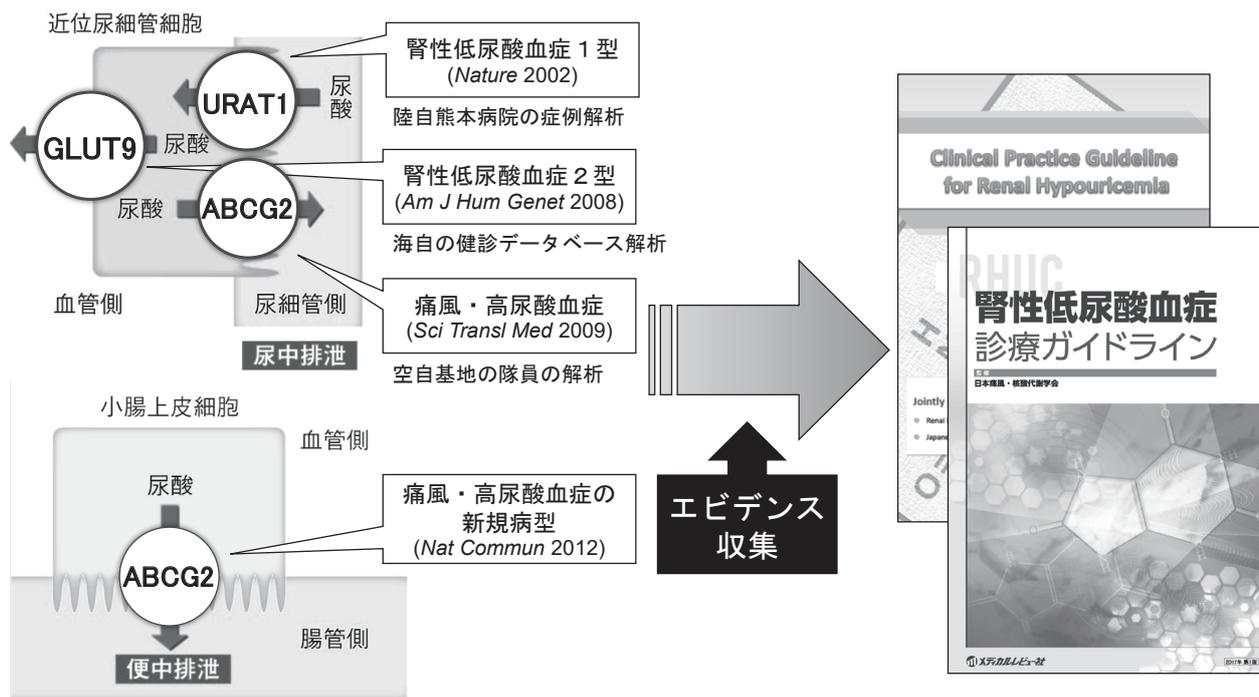


図1. 自衛隊衛生と尿酸研究の深いかかわり

血清尿酸値を調整する代表的な3つの輸送体は自衛隊衛生における研究から見いだされた。またこれらの知見を含めた世界初の診療ガイドラインも防衛医大を中心に策定された。

ている。

1型と2型は、RHUC患者がホモ変異を持つ場合、すなわち機能消失型変異を父方と母方の両方から受け継いだ場合、どちらも血清尿酸値が2 mg/dL以下となる一方で、1型に比べて2型の方がより高いFE_{UA}を示すことが通常である⁷⁾。ただし、EIAKIや尿路結石といった合併症の頻度など、1型と2型の差については未解明な点も多い。また、可逆性後頭葉白質脳症 posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)とRHUCの関連を示唆する報告⁸⁾も少数例での症例報告があるが、一般的な合併症とまではまだ言えないのが現状である。

隊員や世界中の患者への還元

URAT1とGLUT9の同定は、自衛隊員をはじめとする日本人に比較的頻度の高いRHUCの原因遺伝子を探索した成果である。これらの成果は、尿酸輸送という生理的動態の解明やRHUCの病態解明のみならず、痛風・高尿酸血症の治療薬の標的分子を同定することでもあった⁹⁾。実際に、以前より高尿酸血症治療薬として使用されていた「尿酸排泄促進薬」であ

るベンズプロマロン(ユリノーム[®]など)は、URAT1の尿酸再吸収を阻害することが証明され⁵⁾、その薬理作用は原尿における尿酸の再吸収の阻害にある点が明らかとなった(図1)。また、2020年に上市されたドチヌラド(ユリス[®])は、URAT1の選択的阻害薬として開発された高尿酸血症治療薬である。

2014年、上述の分子的病態に加え、疫学や診断指針、合併症の予防等、RHUCについての知見を総合した『腎性低尿酸血症診療ガイドライン』が、防衛医大を中心に日本痛風・尿酸核酸学会の監修を受けて策定された(図1)¹⁾。四ノ宮成祥教授(当時;現学校長)を中心に策定されたガイドラインでは、日本医療機能評価機構MINDSの診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した、「根拠に基づく医療」(EBM)に主眼を置いた世界初のRHUCの診療ガイドラインである。日本の1次~2次医療機関に勤務する医療従事者を対象として策定され、ここに示された診断指針は、遺伝子変異解析を診断の必須条件としないことで、基地医務室レベルでもRHUCの診断ができるようになっている。本ガイドラインには、エビデンスに基づいた推

奨に加え、RHUCの教科書的記載や患者（女性総合闘家）からのコメントなど、医療従事者の啓発にも有用な構成となっている。また、MINDSのホームページで一般国民に向けた解説も掲載し¹⁰⁾、自衛隊員から得られた研究成果を広く一般隊員や一般国民への還元が図られている。RHUCは日本人のほか、韓国人や中国人の一部、またユダヤ人や東欧の少数民族であるロマ族（ジプシーとも呼ばれた）にみられることから^{1-3,11)}、英訳版も作成し²⁾、日英ともに無料でインターネット上に公開されている。

すなわち、自衛隊衛生において行われてきた自衛隊員のための研究が、世界中の患者に向けて還元されるというスピリアウトが生じている。尿酸異常症の研究に自衛隊衛生が果たしてきた役割は非常に大きいといえる。

航空自衛隊と尿酸排泄輸送体遺伝子

ABCG2/BCRP

痛風・高尿酸血症などの「ありふれた疾患 common disease」のように、遺伝要因と環境要因の両方が発症リスクとして関与する疾患は「多因子疾患」と呼ばれる。IT技術の進展と2002年のヒトゲノム解読以降、これらの疾患の原因遺伝子についての研究が爆発的な進展を見せた。

2009年、遺伝子*ABCG2/BCRP*が同定され、この遺伝子が腎臓において尿酸を排泄する輸送体をコードしていること、またこの遺伝子にある頻度の高い機能低下型SNPが生活習慣病としての痛風・高尿酸血症の主要な遺伝的原因であることが見いだされ、*Science Translational Medicine*誌に報告された¹²⁾。この発見は、航空自衛隊下甕島分屯基地で行われた健診に合わせて採取されたDNAと健診の尿酸値の関連解析を契機としたものであった。

*ABCG2*は腎臓の近位尿細管細胞の刷子縁側（尿細管側）に発現し、原尿中へ尿酸を排泄（生理学的には「分泌」）する役割を果たしている（図1）。*ABCG2*遺伝子における尿酸排泄機能消失型変異であるQ126X（rs72552713）と機能半減型変異であるQ141K（rs2231142）の頻度は特に日本人において高く、日本人の半数はいずれかまたは両方の変異をもつ^{12,13)}。他の生活習

慣病（高血圧や糖尿病など）では遺伝子変異によるリスクは高くても1.5倍程度までであることが多いなか、Q126XとQ141Kは痛風の発症リスクを3～10倍程度まで高めることが見いだされており^{12,14)}、この結果は痛風発症に対する遺伝的要因の影響力の大きさを物語っているといえる（図2）。

Q126X変異とQ141K変異には興味深い関係性がある（図3）。片親由来のDNA上の変異の組み合わせ（ハプロタイプと呼ばれる）のパターンを調べたところ、この2変異は1本のDNA上に同時に存在しなかった。すなわち、変異がないか、Q126XあるいはQ141K変異しか存在しないという3パターンしかないことが明らかとなった（「完全連鎖不平衡 complete linkage disequilibrium (LD) の関係」と呼ばれる）。そのため、両親から1本ずつ引きついた2本のハプロタイプの組み合わせ（ディプロタイプと呼ばれる）は6パターンしかなく、*ABCG2*遺伝子上の2つの機能低下型変異の組み合わせから大きく4パターンの*ABCG2*輸送体の尿酸排泄機能の低下が推測されることが明らかとなった。

2012年には、*ABCG2*輸送体が腸管における尿酸排泄の分子的主体であること、また機能低下型遺伝子変異により腎外（腸管）から尿酸排泄が低下することによる高尿酸血症・痛風の発症という新規機序が*Nature Communications*誌に報告された¹⁵⁾。このなかで、それまで肝臓等での尿酸産生過剰を原因として大量の尿酸が尿中に排泄されていると考えられてきた「産生過剰型」は、実は真の「産生過剰型」と「腎外排泄低下型」の両方を含んでいたことが示され、従来の「産生過剰型」は新たに「腎負荷型」と呼称するよう提案がなされた。すなわち、自衛隊衛生における尿酸の研究は、学界の病型分類の修正にまで影響を与えたことになる。

自衛隊衛生とゲノム医療の実現化

2014年、日本人5,000人からなるコホート集団を対象とした研究から、高尿酸血症における*ABCG2*遺伝子変異の持つ集団的リスクについての報告がなされた¹⁶⁾。これは、個人に対して高尿酸血症発症に大きな影響力を持つ*ABCG2*

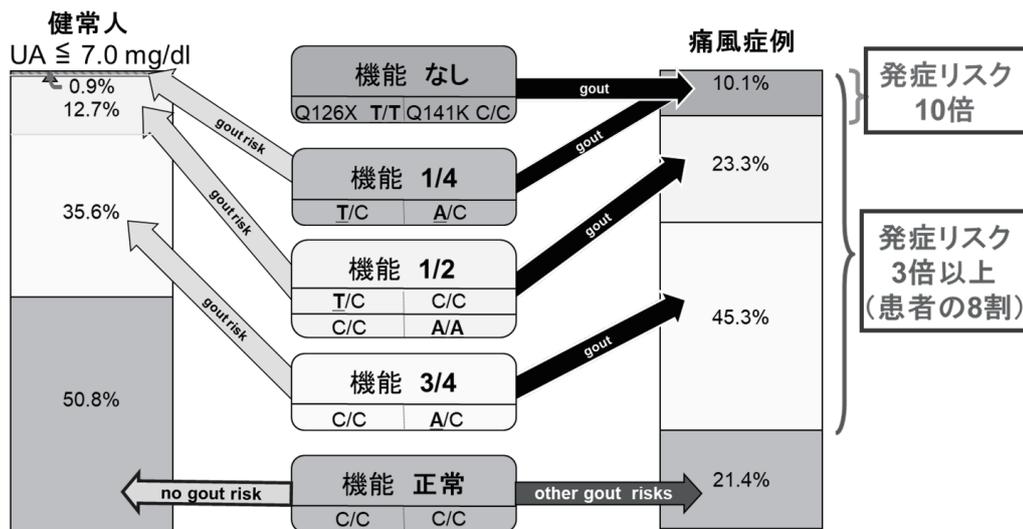
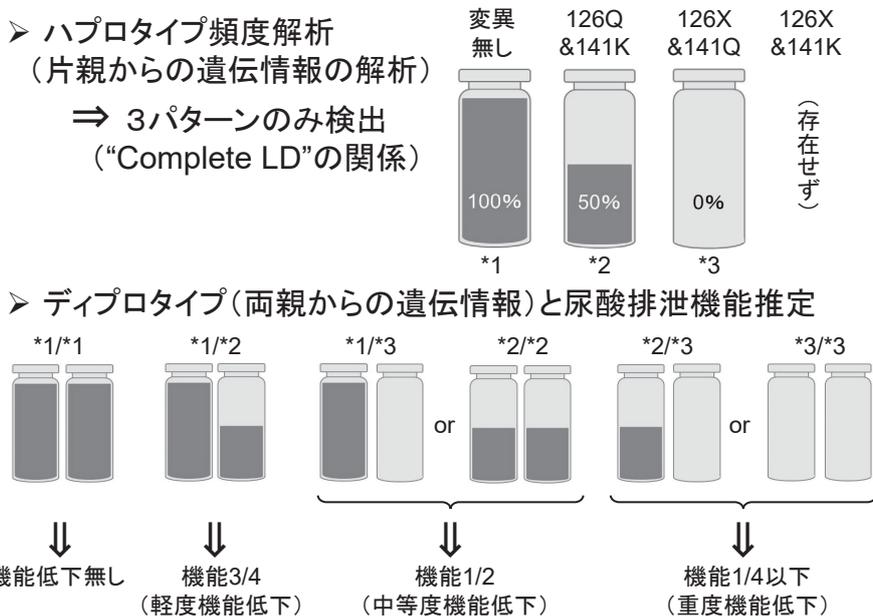


図2. ABCG2 輸送体と遺伝子変異および痛風の発症リスクの関係

ABCG2 遺伝子変異により ABCG2 輸送体の尿酸排泄能が低下すると、痛風の発症リスクが非常に高くなる。この変異の頻度は日本人一般集団でも高く、生活習慣病である痛風・高尿酸血症の主要な原因変異として重要であることがわかる。ABCG2 遺伝子変異と尿酸排泄能の関係については図3も参照のこと。(図は文献¹²⁾より引用改変)



⇒ 遺伝子変異から尿酸輸送能が推測可能

図3. ABCG2 遺伝子における尿酸排泄機能低下型変異と尿酸排泄機能の推測

機能消失型変異である Q126X と、機能半減型変異である Q141K の組み合わせから、ABCG2 輸送体における尿酸排泄機能が予測されることが明らかとなった。まず、片親由来の DNA 上の変異の組み合わせ（ハプロタイプと呼ばれる）のパターンを調べたところ、変異がないか、Q126X あるいは Q141K 変異しか存在しないという3パターンしかないことが明らかとなった（「完全連鎖不平衡 complete linkage disequilibrium (LD) の関係」と呼ばれる）。そのため、両親から1本ずつ引きつけた2本のハプロタイプの組み合わせ（ディプロタイプと呼ばれる）は6パターンしかなく、ABCG2 遺伝子上の2つの機能低下型変異の組み合わせから大きく4パターンの ABCG2 輸送体の尿酸排泄機能の低下が推測されることが明らかとなった。

遺伝子変異が、日本人という集団に対してはどれくらいの影響力を持つのかを検討したものである。

以下、個人のリスクと集団のリスクについて例を示しながら簡単に説明する。ある疾患への発症リスクが、要因を持たない人に対して、「要因Aを持つと少し上昇」し、「要因Bを持つと大きく上昇」すると仮定する。自衛隊病院の外来において、要因Aを持つ患者と要因Bを持つ患者2名を目の前にして何らかの対応をとることを考えると、当然、リスクの高い要因Bを持つ患者が優先的に対応されることになる。これが個人のリスクの考え方である。次に、全自衛隊員25万人の集団で同じことを考える。要因を持たない人が全体の半分で、要因Aを持つ人が残り半分、要因Bを持つ人がわずかに含まれる場合には、その集団に対し要因Aを持つ人に対する介入が優先されることになり、要因Bを持つ者に対しては個別の介入となるであろう。これが集団のリスクの考え方である。

上述の研究で集団のリスクを解析したところ¹⁶⁾、集団のリスクの疫学的指標である人口寄与危険度割合 population attributable risk percent (PAR%) は、*ABCG2* 遺伝子変異が29.2%と、肥満 (18.7%)、多量飲酒 (15.4%)、加齢 (5.7%) といった典型的な環境要因よりも高い値であった。換言すれば、高尿酸血症患者の約3割は*ABCG2* 遺伝子変異が原因で発症したということになる。日本人男性の全がん発症に対する喫煙のPAR%も29%であり¹⁷⁾、「遺伝子変異と高尿酸血症」の影響力の大きさは、「喫煙と発がん」の影響力とほぼ同じであるといえる。また同じ集団の解析からは、血清尿酸値を上昇させる能力という意味において、「*ABCG2*の尿酸排泄機能が1/4低下すること」は、「BMIで1.97 kg/m²太ること」や「純エタノール換算で552.1 g/週飲酒すること」に等しいことが示された。

集団のリスクが大きいということは、すなわち衛生・保健施策上の重要性が大きいことを指す。コホート集団を用いた本研究からは、ゲノム検診などによる高尿酸血症・痛風のハイリスク群のピックアップが可能であること、また

ピックアップされたハイリスク群中の個人に対して、個人の遺伝子変異に基づいた減量目標などを具体的に明示できることが明らかとなった。

これらの研究成果は、内閣官房（健康・医療戦略室）が担当する『第3回ゲノム医療実現推進協議会』における国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発表資料にも掲載され¹⁸⁾、ゲノム診断として一般住民を対象とする健康診断への第一の例として痛風が取り上げられた。すなわち、自衛隊衛生における研究が、ゲノム医療の実現化という日本の衛生政策の検討の中でも重要視されているといえる。

コホート集団とゲノムワイド関連解析

これまでの多施設との共同研究により、臨床診断された痛風症例3,500例以上のDNAと臨床情報を収集しており、この世界最大規模の患者集団は現在も増え続けている。また対照群あるいは一般日本人集団として、『日本多施設共同コホート研究』（J-MICC研究）をはじめとする日本の様々なコホート研究との共同研究により、万単位の日本人集団を対象とした研究もおこなわれてきた。

痛風などのありふれた疾患 common disease を対象とするゲノム研究では、できるだけ数多く、そして質の高い臨床情報が含まれていることが肝要である。近年盛んにおこなわれるようになった遺伝学的解析手法として、ゲノムワイド関連解析 genome-wide association study (GWAS) がある。これは、ゲノム上の100万か所程度のSNPを数千人以上において調べ、患者群と対照群で頻度に差のあったSNPの近傍に原因遺伝子があるというアプローチをとる、データ駆動型の解析手法である。上記の集団を対象に数多くの痛風や高尿酸血症、あるいは血清尿酸値のGWASが行われ、数多くの関連遺伝子が新規に同定されてきた¹⁹⁻²⁴⁾。最近では、GWASの結果を国際的にメタ解析して（これは複数のGWAS集団の平均結果から新たな平均を再計算するような手法である）、新たな関連遺伝子を同定する研究も盛んである²⁵⁾。つい最近の例では、メンデルランダム化解析という、複数のGWASデータによる仮想のラ

ンダム化比較試験 Randomized controlled trial (RCT) のような遺伝学的解析により、コーヒーが血清尿酸値とは無関係に痛風を予防しているという因果関係を立証した²⁶⁾。このように、コホート集団を用いた研究は今後この分野でますます重要になっていくものと思われる。

一方、全国の病院や診療所から遺伝子解析を依頼された RHUC 症例は 100 例以上の蓄積がある。これも、自衛隊衛生における研究が全国の医療機関にスピリアウトした結果である。日本人に比較的認められるという RHUC の特徴から、約 5 千人²⁷⁾あるいは約 3 万人⁷⁾を用いた研究も行われ、それまで「血清尿酸値が 2 mg/dL 以下で RHUC を疑う」としてきた腎性低尿酸血症診療ガイドラインの疫学的記述に対し、遺伝学的な裏付けを与えたのみならず、「男性においては血清尿酸値が 3 mg/dL 以下でも RHUC を疑う」という新たな知見²⁷⁾や、また血液及び尿検査の結果（血清尿酸値と FE_{UA} ）から遺伝子変異の存在を予測するような実践的診断に有用な所見⁷⁾を得ることができた。これらはいずれも現行の腎性低尿酸血症診療ガイドラインの改訂の際に有用な知見であり、今後も自衛隊衛生が RHUC の研究に与える影響は大きいものと考えられる。

今後の展開・展望

現時点で、非 1 型非 2 型と思われる RHUC 患者が少数例ではあるが存在していることから、今後、新たな原因遺伝子および新たな病型が見出される可能性がある。これはすなわち、高尿酸血症に対する新たな薬剤標的分子の同定を意味することから、痛風・高尿酸血症患者にとっても有用な所見となるであろう。

また、前述のように、*GLUT9* 遺伝子の同定は大規模検診データベースを活用した成果であり、自衛隊員の検診情報を「認識番号で追跡可能なコホート集団情報」ととらえた先駆的な研究であった。尿酸という主題とは異なるが、同様の研究成果としては、自衛隊中央病院の 50 歳検診参加者を対象とした、騒音性難聴予防の標的分子 *NRF2* を報告した成果がある²⁸⁾。「デジタル化」が人口に膾炙する現在の日本において、今後このような大規模データベースなど

ビッグデータの解析を伴う研究手法がますます盛んになっていくことが予測される。

なお制度面として、2006 年に制定された「防衛医学推進研究」制度や、続く 2015 年からの「防衛医学先端研究」など、防衛医大における研究基盤は少しずつ、しかし着実に整ってきている。例えば、*ABCG2* 遺伝子の解析については、防衛医学推進研究を活用した下甕島や硫黄島といった離島における研究解析の成果が結実したものである。遺伝子解析や疫学研究はコンピュータ上での解析、いわゆるドライな実験解析が可能である点が多く、育児やコロナ禍に伴う在宅勤務、あるいは離島などの遠隔地における研究にも柔軟に対応できる研究分野であることが魅力である。デジタル化が進んだ先の「デジタル化後（ポストデジタル化）の研究」として、この研究分野は一層の進展を見せることが見込まれる。

結 語

本稿では、尿酸異常症の遺伝学的研究と自衛隊衛生の関連という観点を中心に、その進展を概説し、その展望を述べた。RHUC や痛風・高尿酸血症は、まさに現役の自衛隊員が直面する健康面での課題であり、今後も自衛隊衛生で尿酸研究を続けることにより、隊員のみならず広く国民に、ひいては世界中の患者に有用な成果が得られることが期待される。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

謝 辞

本稿執筆の機会をくださいました、防衛医科大学校雑誌編集委員会委員長の齋藤大蔵先生、図書館雑誌編集ご担当の方に感謝申し上げます。また、執筆に際し、ご支援くださいました、分子生体制御学講座の豊田優先生、河村優輔先生にお礼申し上げます。

文 献

- 1) 四ノ宮成祥, 市田公美, 太田原顕, 他:腎性低尿酸血症診療ガイドライン(第1版).痛風と核酸代謝 42: 1-51, 2018.

- 2) Nakayama A, Matsuo H, Ohtahara A, et al.: Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition). *Hum. Cell.* **32**: 83-87, 2019.
- 3) Suzuki T, Kidoguchi K, Hayashi A.: Genetic heterogeneity of familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Jinrui Idengaku Zasshi.* **26**: 243-248, 1981.
- 4) 石川 勲: 運動後急性腎不全 (ALPE). 痛風と核酸代謝 **34**: 145-157, 2010.
- 5) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al.: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* **417**: 447-452, 2002.
- 6) Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, et al.: Mutations in glucose transporter 9 gene *SLC2A9* cause renal hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* **83**: 744-751, 2008.
- 7) Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, et al.: A Proposal for Practical Diagnosis of Renal Hypouricemia: Evidenced from Genetic Studies of Nonfunctional Variants of URAT1/SLC22A12 among 30,685 Japanese Individuals. *Biomedicines.* **9**: 1012, 2021.
- 8) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, et al.: Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous *SLC2A9* mutation. *Pediatrics.* **127**: e1621-1625, 2011.
- 9) Nakayama A, Matsuo H, Abhishek A, et al.: First clinical practice guideline for renal hypouricaemia: a rare disorder that aided the development of urate-lowering drugs for gout. *Rheumatology (Oxford).* **60**: 3961-3963, 2021.
- 10) 日本痛風・尿酸核酸学会: 尿酸値が低い方のための診療ガイドラインの解説. *Minds ガイドラインライブラリ*, 2019.
<https://minds.jcqh.or.jp/n/pub/1/pub0294/G0001108>, (参照 2022-08-29)
- 11) Stiburkova B, Bohatá J, Pavelcová K, et al.: Renal Hypouricemia 1: Rare Disorder as Common Disease in Eastern Slovakia Roma Population. *Biomedicines.* **9**: 1607, 2021.
- 12) Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al.: Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci. Transl. Med.* **1**: 5ra11, 2009.
- 13) Sakiyama M, Matsuo H, Takada Y, et al.: Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**: 490-492, 2014.
- 14) Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al.: Common dysfunctional variants in *ABCG2* are a major cause of early-onset gout. *Sci. Rep.* **3**: 2014, 2013.
- 15) Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al.: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat. Commun.* **3**: 764, 2012.
- 16) Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, et al.: Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci. Rep.* **4**: 5227, 2014.
- 17) Inoue M, Hanaoka T, Sasazuki S, et al.: Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Prev. Med.* **38**: 516-522, 2004.
- 18) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構: ゲノム医療実現化に向けた研究推進の方向性 (案). ゲノム医療実現推進協議会, 2015.
https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/dai3_gijisidai.html, (参照 2022-08-29)
- 19) Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al.: Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* **75**: 652-659, 2016.
- 20) Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, et al.: GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann. Rheum. Dis.* **76**: 869-877, 2017.
- 21) Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, et al.: Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann. Rheum. Dis.* **78**: 1430-1437, 2019.
- 22) Nakatochi M, Kanai M, Nakayama A, et al.: Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. *Commun Biol.* **2**: 115, 2019.
- 23) Nakayama A, Nakatochi M, Kawamura Y, et al.: Subtype-specific gout susceptibility loci and enrichment of selection pressure on ABCG2 and ALDH2 identified by subtype genome-wide meta-analyses of clinically defined gout patients. *Ann. Rheum. Dis.* **79**: 657-665, 2020.
- 24) Toyoda Y, Nakayama A, Nakatochi M, et al.: Genome-wide meta-analysis between renal overload type and renal underexcretion type of clinically defined gout in Japanese populations. *Mol. Genet. Metab.* **136**: 186-189, 2022.
- 25) Chang SJ, Toyoda Y, Kawamura Y, et al.: A meta-analysis of genome-wide association studies using Japanese and Taiwanese has revealed novel loci associated with gout susceptibility. *Hum. Cell.* **35**: 767-770, 2022.
- 26) Shirai Y, Nakayama A, Kawamura Y, et al.: Coffee consumption reduces gout risk independently of serum uric acid levels: Mendelian randomization analyses across ancestry populations. *ACR Open Rheumatol.* **4**: 534-539, 2022.
- 27) Nakayama A, Kawamura Y, Toyoda Y, et al.: Genetic epidemiological analysis of hypouricaemia from 4993 Japanese on non-functional variants of URAT1/SLC22A12 gene. *Rheumatology (Oxford).* **61**: 1276-1281, 2022.
- 28) Honkura Y, Matsuo H, Murakami S, et al.: NRF2 is a Key Target for Prevention of Noise-Induced Hearing Loss by Reducing Oxidative Damage of Cochlea. *Sci. Rep.* **6**: 19329, 2016.

Defense medicine and urate research

Hiroataka MATSUO, Akiyoshi NAKAYAMA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2022) 47 (4) : 220 – 228

Abstract : Defense medicine has been closely involved in the genetic analysis of dysuricemia, including gout, hyperuricemia and hypouricemia. Three typical transporters that regulate serum urate levels were identified through research in Self-Defense Forces. Of these, *URAT1/SLC22A12* and *GLUT9/SLC2A9* are causative genes of renal hypouricemia, a relatively-common monogenic disease in Japanese, and encode urate reabsorption transporters. These are now viewed as drug-target molecules, which has led to the recent launch of selective inhibitors. The National Defense Medical College took a leading role in developing the world's first Clinical Practice Guideline for Renal Hypouricemia by integrating all existing findings on renal hypouricemia. *ABCG2/BCRP*, identified as a major causative gene of gout/hyperuricemia as a lifestyle disease, was discovered to encode a urate exporter. Research into *ABCG2* and its effect on the onset of gout/hyperuricemia has shown it to be more influenced by genetic factors than by environmental factors, which opens possibilities for advances in genomic/precision medicine. These studies and methods based on high-quality case groups and cohort populations represent significant advances in this field. Continuing this urate research as a part of defense medicine is anticipated to bring fruitful results not only for Self-Defense Forces personnel but also for patients all over the world.

Key words : Defense medicine / exercise-induced acute kidney injury (EIAKI)
renal hypouricemia (RHUC) / gout/hyperuricemia / dysuricemia /
URAT1/SLC22A12 / *GLUT9/SLC2A9* / *ABCG2/BCRP* /
clinical practice guideline / genome/precision medicine