

ヒトのビタミン C 輸送体による尿酸輸送：分子特性の特定および新規実験系開発に向けた応用

豊田 優^{1, 2}、宮田 大資²、松尾 洋孝^{1, 3}、高田 龍平²

¹防衛医科大学校 分子生体制御学講座、²東京大学医学部附属病院 薬剤部、

³防衛医科大学校 防衛医学研究センター バイオ情報管理室

【目的】 生理的条件下でアニオンとして存在する尿酸およびビタミン C (VC) は、受動的に細胞膜を透過できない。そのため、これらの物質の体内動態制御には各物質を基質とする膜輸送体が必須となるが、その全容は依然として不明である。これまでに我々は、SLC2A12 が尿酸のみならず VC 輸送体としても生理的に重要な役割を担うことを明らかとしてきた。VC の経細胞輸送過程において、排出を担う SLC2A12 と対となり、細胞への取り込みを担う分子として Sodium-dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2/SLC23A2) が知られていることを踏まえ、SVCT2 が尿酸輸送体としても機能する可能性を検討することを本研究の目的とした。

【方法】 SVCT2 を一過的に発現する哺乳類培養細胞を用いて、放射標識尿酸を利用した *in vitro* 尿酸輸送実験を行った。新たに見出された尿酸輸送体としての SVCT2 の分子特性を利用して、哺乳類培養細胞からの尿酸排出活性を測定するための新たな実験系を構築した。

【結果と考察】 SVCT2 発現細胞において、非発現細胞よりも高い尿酸取り込み活性が認められた。この違いは、実験時の培地から Na⁺を除いた場合には認められなかった。すなわち、SVCT2 が Na⁺依存的な取り込み型の尿酸輸送体であることが新たに見出された。SVCT2 による尿酸輸送の K_m 値は 3.86 mM と算出され、ヒトの血液中における生理的な尿酸濃度域では SVCT2 による尿酸輸送は飽和しないことが明らかとなった。ただし、SVCT2 の尿酸輸送に関する VC の IC₅₀ 値は 37 μM と算出され、SVCT2 による尿酸輸送は血液中の VC (健常者で数十~100 μM) による影響を受けうる可能性が示唆された。次に、新規実験系の検討においては、ABCG2 (既知の尿酸排出輸送体) を陽性対照として SVCT2 と共発現させた。SVCT2 を導入したヒト由来の培養細胞 (尿酸分解酵素をもたない) に放射標識尿酸を十分にプレロードした後、Na⁺非含有バッファー (導入した SVCT2 が機能しない条件) に切り替え、細胞内からバッファー中に放出された放射活性を経時的に測定した。その結果、ABCG2 共発現細胞では、SVCT2 のみを導入したコントロール細胞よりも高い尿酸排出活性が認められた。今回構築することに成功した尿酸排泄活性測定系は、未知の排出型尿酸輸送体の探索やその機能評価などに応用できるものと期待される。

【参考文献】 [Toyoda, Miyata, Shigesawa, Matsuo, Suzuki, Takada; *J Biol Chem.* 2023, PMID: 37390985](#)