

臺北醫學大學 醫學院 臨床醫學研究所 碩士論文

**Taipei Medical University**

**College of Medicine**

**Graduate Institute of Clinical Medicine**

**Master Thesis**

原住民族群(Atayal , 泰雅)URAT1 蛋白對應 GENE  
SLC22A12 上 rs893006 SNP 位點於高尿酸血症患者中之表現

**Association between rs893006 SNP of gene SLC22A12  
encoding URAT1 (urate transporter protein) and the  
hyperuricemia in Taiwanese aborigines (Atayal)**

指導教授：謝銘勳(Ming-Shium Hsieh, Ph.D.) 教授

研究生：石瑄 (Hsuan Shih)

學號：M102092025

中華民國九十八年六月

## 誌謝

能再回到自己的母校進修，是自己在離開學校後從未想過的事。在此時此刻，心中不禁回想起才進入研究所時，老師們所給予的鼓勵與幫助，尤其是新光骨科的黃問昇主任和母校的老師謝銘勳教授的厚愛。

想當初只是抱存姑且一試的心態進入，修習學分的過程中是愉快又充實，重溫起當年還是學生一樣的日子，不斷吸收新知，好像自己又年輕起來，多活了一次，是多麼的愉快。

後來換了兩次的工作，搬家到了宜蘭，進入聖母醫院，苦於不知如何找到好的題目，完成必修的論文部份，就又停頓不前了。時間也就一下子突然消逝了，哈哈……。

去年在醫院的支持下，終於可以重新進行一些研究計劃了。想着週圍如此之多的原住民朋友，深受痛風之苦，就大胆提出了研究計劃。基因的基礎研究對我來說是陌生又遙遠，幸好有謝教授及陳中庸博士的指導和王錦弘學長的幫助，由提出計劃到通過，一步一步往前進展，總算建立起完整的研究模式，實是獲益良多。

實驗開始進行後，過程相當的順利，在瑪莉和佩玉，我妻子淑惠，學妹婷婷和瓊慧的幫忙下，數百個個案，得以

在時限內完成。採集血液樣本的過程是有苦又有樂。想起早上五點不到就要開車一個多小時入山到山地鄉抽血，抽完又要趕回醫院，大家都是苦不堪言，卻都不曾抱怨。事實上我們看見原住民朋友們如此熱心的幫忙，積極的參與，心中總是充滿感動，所有辛苦也早就化為烏有了。

短短的文字，總是無法道盡心中的感激，只希望這小小的努力，最終能對所有山地同胞有一點幫助，不負大家的期待。



## 圖表目錄

- **Table 1** 所有受試者生化平均值與 SLC22A12 rs893006 genotype 的分佈關係
- **Table 2** 將所有受試者分成生化值偏高組及正常組後，分析 SLC22A12 rs893006 genotype 的分佈關係
- **Table 3** SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因的分佈與高尿酸血症之關係
- **Table 4** 將原住民及平地人分組，分析高尿酸血症與 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因分佈之關係
- **Table 5** 將原住民男女分組，分析高尿酸血症與 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因分佈之關係
- **Fig 1** rs893006 單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)之分析
- **Fig 2** Urate hemeostasis
- **Fig 3** Proposed membrane topology model of the urate/anion exchanger of URAT1 (SLC22A12)

## 章節目錄

誌謝.....	02
圖表目次.....	04
章節目錄.....	05
中文摘要.....	06
英文摘要.....	08
緒論.....	11
研究方法與材料.....	18
結果.....	24
討論.....	31
結論.....	37
參考文獻.....	38
圖表.....	45

## 中文摘要

尿酸是人體嘌呤代謝後的最終產物(ATP, GTP & nucleic acid), 而人體的尿酸經由製造和排出維持一定的濃度. 當尿酸在體內的濃度過高時, 會很容易累積在關節周圍, 刺激發炎, 腫脹, 發熱, 引起嚴重的疼痛, 甚至久了會形成痛風石, 破壞關節組織, 包括肌腱及骨頭部份. 當疼痛發生時, 造成相當大的痛苦, 有人形容成風吹過也疼痛不已, 故也叫做痛風. (3, 4, 11, 2334)

一直以來, 尿酸經由何種模式代謝, 其最終對人體是不是無任何幫助, 只會產生疾病, 尚未有定論. 但已知的是尿酸對人體而論, 似乎不是一無是處. 在一些特定情況下, 尿酸可以是一種強的抗氧化物, 當缺乏鹽類時, 還可以經由血管收縮素做用, 扮演穩定血壓的重要角色.

近端腎小管頂點蛋白 URAT1(coded by SLC22A12), 對尿酸經由腎臟的排出及再吸收所扮演的角色, 重要性似乎是愈來愈明顯, 而陸續有一些新的報告針對 SLC22A12 其核酸多樣性對尿酸代謝的影響關係被定性出來. 經由 326 位日本人之 SLC22A12 gene, 點 rs893006 單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP) (GG, GT and TT) 之分析,

發現血液中高尿酸值與 SLC22A12 基因中之單核苷酸多態性有明顯相關。(34)

在台灣原住民中，有明顯的高尿酸血症之發生率。(5, 22) 我們採取 368 位志願者之血液，包括 175 位男性受試者及 193 位女性受試者。分別為原住民 235 位(泰雅族、布農族、排灣族)和平地人 133 位。淋巴球純化出 DNA，檢視 SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)的基因表現型為何，其不同基因型對於 URAT1 蛋白的功能影響與高尿酸血症有何影響，其關係為何，是否有意義？

另外，我們也將同時比較血液樣本中之肌酸酐，空腹血糖值，三酸甘油脂，膽固醇，基礎體重值與高尿酸血症患者其 SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性是否有任何相關性。

## **Abstract**

**Serum uric acid is the degradation product of purines (ATP, GTP & nucleic acid). Serum uric acid level is maintained by urate synthesis and excretion. Whenever hyperurecemia happened, the joint inflammatory change, cause a lot of pain. The risk of deposition of uric acid around joints will increase, thus cause joint, tendon destruction and disability. The tophus formation and joint destructive process induce very severe pain and disability, which is known as gouty arthritis.**

**For a long time, uric acid metabolic process is not been fully understood. Is it really the only final excretional product or if it still has some possible usefulness? The answer is quite clear, under some certain circumstances, it can be function similar to vitamin C, as a potent antioxidant. Also, urate can maintain blood pressure under low salt conditions via stimulation of the reninangiotensin system through a mechanism that is still poorly understood.**

**The renal tubule apical protein, URAT1 (coded by**



**SLC22CA12) was recently proposed to be the major absorptive urate transporter protein in the kidney regulating blood urate levels. A study of the Japanese genetic variations in SLC22A12 gene, rs893006 polymorphism (GG, GT and TT) in a total of 326 Japanese subjects was published. The significant correlation between single nucleotide polymorphism (SNP) in the urate transporter gene SLC22CA12 was found to be associated with the elevated serum uric acid levels.**

**In Taiwanese aborigines, has a remarkably high prevalence of hyperuricemia and gout. We collected 368 volunteers blood samples, which including 175 cases of male and 193 cases of female. (Ataya, Bunun, Paiwan, and general Taiwanese)(including 133 cases of general population of taiwanese as control group, 235 cases are the Taiwanese aborigines(Atayal,)) The genomic DNA from peripheral blood lymphocytes will be collected, and use for genotyping of the rs893006 polymorphism in SLC22A12 gene, comparing the difference between Taiwanese aborigines and**

**the general population.**

**Otherwise, we will also compare the difference between the plasma level of creatinine, fasting plasma glucose level, triglyceride, serum cholesterol, BMI and the serum uric acid level.**



## 緒論

### 第一節 痛風

#### 1. 痛風簡介

痛風算是一種代謝性的疾病，是因為人體內尿酸代謝異常，累積過多所引發急性關節炎等症狀的疾病。當體內尿酸過多時，會沈積在關節軟骨，肌腱，以及週圍軟組織中，引發強烈的發炎及疼痛。如果不加以積極的治療，會進一步發展出痛風石，造成關節嚴重的破壞。甚至也有可能堆積在腎臟，產生結石及腎臟病。

尿酸是一種有機複合物， $C_5H_4N_4O_3$ ，它是人體中 DNA 及 RNA 經代謝後，嘌呤的最終氧化產物。它是一種完全氧化的嘌呤鹼基，可以直接由尿中排泄。不過事實上尿酸在腎臟經濾過後，大部份會再吸收而重回血液中，只有少部份會由尿中排泄。其中現在已知最重要的有機離子運輸蛋白，就是 URAT1 蛋白，在尿酸的排泄再吸收過程中，扮演重要角色。(3, 4, 9, 10, 16, 20, 24)

至於產生痛風的主要原因是因為尿酸產生太多，而又無法於尿中排泄足夠多，其與代謝，遺傳，某些疾病，藥物，肥胖，飲酒，高嘌呤食物都有關。現在已知有些痛風患者是因為

慢性病引起，造成其腎臟尿酸排泄太少，如腎臟病，高血壓，酸中毒，甚至於藥物（如利尿劑，低劑量的阿斯匹靈，Levodopa, Ethambutol, Pyrazinamide, Cyclosporine）等都可能有關。不過雖然已知疾病會影響尿酸代謝，但是仍有許多的原發性痛風是與疾病無關，總歸主要原因還是因為尿酸排泄太少，導致體內尿酸累積過多所造成。而 URAT1 蛋白主導了尿酸的重吸收排泄，有些痛風藥物也會針對其產生作用，使尿酸經尿液排泄增加，即所謂 uricosuric 效果。但另一方面是它所負責功能受基因支配為何，單核苷酸多態性的研究顯示有些部份是與高尿酸血症有關，而有些基因錯碼的突變則與腎性低尿酸血症有關，(8, 14, 17, 20) 這些現在都成為需研究清楚的重點。

## 2. 尿酸代謝的生理

嘌呤核苷酸是細胞能量的一種儲蓄形態，作為核酸合成的原料，一種體內能量的利用形式。

在人類及靈長類動物因為缺乏尿酸酶 uricase，無法代謝尿酸成為尿囊素 allantoin，因此尿酸成為嘌呤核苷酸代謝後的最終產物。

人體內的尿酸主要是在肝臟製造，而有大約80%是經由腎臟排泄，另外約20%是經由腸胃道排泄掉的。尿酸的合成是經由黃色色素氧化酶xanthine oxidase代謝黃色色素xanthine和hypoxanthine，所產生出來。有一少部份高尿酸血症患者是因為黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase HPRT)異常所造成，是一種嚴重的疾病。(27)

尿酸本身可以算是一種強的抗氧化物，與維他命C對人體的益處有一些共通點，可以提供清除人體內過多的過氧化物。可惜的是，一旦人體產生過多的尿酸，會引發痛風，又可能產生腎臟結石。也有一些證據告訴我們，高尿酸也可能是一種獨立影響心血管疾病的因子，它也和腎臟病有關。

一般來說，體內的尿酸維持在大約240至350 $\mu$ M之間，其濃度與生產製造平衡相關。當體內尿酸濃度過高時，可能是產生過多，也可能是因為腎臟排泄過少所至，而現在已知的是大部份血中尿酸濃度過高是因為腎臟排泄過少所引起。

(Fig 2)

### 3. 痛風與高尿酸血症

痛風發生的原因至今尚未很清楚，但顯然與高尿酸血症有關。一般來說，男性體內尿酸濃度會高於女性，因此高尿酸血症是指當尿酸在男性體內高於7mg/dl，女性體內高於6mg/dl，就算是了。而在這些人之中，大約只有1/5會產生痛風。當體內尿酸過高，而腎臟又無法有效的排泄時，會產生高尿酸血症，引發痛風。至於痛風真正的確診是指取得關節組織，經偏光顯微鏡看見尿酸鹽結晶，算是準確的診斷。

在某些情況下，雖然體內尿酸濃度正常，也可能痛風發作。其原因與環境，基因，飲食，高血壓，使用利尿劑，肥胖，飲酒等均有相關。

早期的觀念認為痛風與飲酒，食用肉類，海鮮，豆類，香菇等有關，但一些新的報告指出，基因的異常，使用果糖，都可能是尿酸過高的原因之一。

根據C. T. CHOU 和 J. S. LAI在1998年提出的The epidemiology of hyperuricemia and gout in Taiwan abproginers, 針對台灣原住民高尿酸血症及痛風發生比率的分析，(5) 高尿酸血症的盛行率高達41.4%，而痛風發生率為11.7%。而針對某一部落所做的統計，更有高達94.4%的高尿酸血症比例，及44.4%的痛風發生率。如此之高的痛風比

例其原因為何，與基因有何相關，其致病基因為何？

#### 4. URAT1 蛋白

在人類腎臟的近端腎小管，大部份的尿酸會經由分泌再吸收回來，URAT1蛋白就存在於近端腎小管的細胞膜內。Enomoto et al. 鑑定出URAT1蛋白及基因 *SLC22A12*。URAT1是屬於有機離子運輸家族的一份子，是尿酸重吸收交換的蛋白。(4,11,12)

URAT1蛋白為555個胺基酸所組成，推論其組成包括12個位於細胞膜內的區域，同時在第一，二區及六，七區間有親水性環，在兩端則為細胞內的NH<sub>2</sub>及COOH端。(Fig 3) 在人體內，尿酸經URAT1蛋白以及其他的運輸蛋白(MRP4, OAT1, 及OAT3)的共同作用，與其它有機離子交換，回收進入細胞內。在人體內，由於排泄出的尿酸量相當少，因此URAT1可視為主要維持血液中尿酸濃度的蛋白。針對URAT1基因所做出的突變試驗，可見會明顯影響了尿酸的重吸引，造成低尿酸血症。而日本人針對低尿酸血症患者所做出的*SCL22A12* 突變的分析，告訴我們錯誤的基因編碼會使URAT1蛋白功能異常，造成尿酸排泄過多而低尿酸血症。



## 5. 研究的目的

根據日本人所研究 326 位志願者之點 rs893006 位於 SLC22A12 gene 的單核苷酸多態性分析，為製造近端腎小管頂點蛋白 URAT1 之基因，其單核苷酸多態性，基因型 (GG, GT and TT) 之分析，發現血液中高尿酸值與 SLC22A12 gene, 基因型 GG, 有意義的相關。(34)

而根據關 M Guan (High-resolution melting analysis for the rapid detection of an intronic single nucleotide polymorphism in SLC22A12 in male patients with primary gout in China) 等人針對 292 位中國男性 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性，使用高解析熔解分析法所得到的結果，基因型 (GG, GT and TT) 的分析，TT 基因表現型的受試者其血液中尿酸濃度是明顯偏低的，而 GG 及 GT 基因表現型的受試者，統計上與高尿酸值是有相關性的。(24)

據以往的研究報告所知，台灣原住民痛風及高尿酸血症的比例偏高，其主要原因可能與基因，飲酒及飲食均相關，但 SLC22A12 gene, rs893006 單核苷酸多態性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 基因型 (GG, GT and TT)



之分析，尚未有研究報告，台灣原住民其SLC22A12 gene的基因型(GG, GT and TT)分佈比例為何，是否有什麼不一樣的意義？還是與日本人或中國人類似？另外，血液樣本中之肌酸酐，空腹血糖值，三酸甘油脂，膽固醇，基礎體重值與高尿酸血症患者其SLC22A12 gene點rs893006單核苷酸多態性是否有任何相關性？也會一併分析。



## 研究方法與材料

### 第一節 研究個案的收集

本實驗經聖母醫院人體試驗委員會同意，針對台灣原住民，分為有痛風及非痛風患者，一般平地居民，分別是有痛風和非痛風患者，均經受試者同意及填寫人體試驗委員會及受測人員同意書，然後分批收集，採血分送檢生化部份包括尿酸uric acid, 空腹血糖 fasting plasma glucose, 血清肌酸酐 creatinine, 總膽固醇 total cholesterol, 三酸甘油脂 triglycerid及分析SLC22A12 gene, 單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP), 基因型(GG, GT and TT)之分佈情況，及交叉分析其基因型與尿酸uric acid, 空腹血糖 fasting plasma glucose, 血清肌酸酐 creatinine, 總膽固醇 total cholesterol, 三酸甘油脂 triglycerid之高低是否有任何統計相關。

### 第二節 DNA 純化步驟

病人檢體：由於白血球含有細胞核，因此正常人 DNA 取得可經由抽取靜脈血液於 EDTA 抗凝管中獲得。首先，將志願者抽取靜脈血置於 EDTA 抗凝管中離心，後可使全血

分為三層，由上而下可分為血清、白血球衣 (buffy coat) 與紅血球。小心去除上方血清並謹慎取出白血球衣層至新的 1.5ml 離心管，再次離心1300g (15 min 4°C) 後除去多餘血清與紅血球。加入700µl Lysis buffer 與 14µl RNase A (20µl/ml) 37°C 震盪1小時後，加入 Proteinase K (20mg/ml) 20µl 靜置於 55°C 水浴槽 4 小時。接著加入 700µl Phenol/Chloroform/Isoamylalcohol (25:24:1) 輕搖混合均勻，離心12000 rpm 5min 後利用寬口 Tip 將上水層取出至新的 1.5ml 離心管中，重複加入 Pheno- I/Chloroform/Isoamylalcohol 步驟兩至三次去除上水層中的雜質。將上水層均分兩管 1.5ml 離心管後各別加入 0.2 倍體積之 Ammonium acetate (10mM) 與 2 倍體積之絕對酒精，輕搖數次後置於 -20°C 20min 後離心12000 rpm 10 min 倒去酒精，加入 70% 酒精離心12000 rpm 5min 後使管內剩餘之酒精蒸發後加入 TE buffer (pH8.0) 保存至 4°C 冰箱中或 -20°C 冰箱長期保存。

### 第三節 DNA 濃度測量

利用 Quant-iT™ dsDNA HS Assay kit (Invitrogen, blue

LED: max ~460 nm, Red LED: max ~635 nm) 測量 DNA 濃度。首先配置 Quant-iT™ working solution ， $1 \times n\mu\text{l}$  Quant-iT™ Reagent +  $199 \times n\mu\text{l}$  Quant-iT™ Buffer (n=檢體數量) 。接著  $190\mu\text{l}$  Quant-iT™ working solution 分別加入  $10\mu\text{l}$  Quant-iT™ 0ng/ $\mu\text{l}$  Standard solution 做為 Standard 0 與 Standard 1 ，每  $1\mu\text{l}$  PCR 產物加入  $199\mu\text{l}$  Quant-iT™ working solution 。溶液配置完畢後，依序置入 Standard 0 與 Standard 1 於 Qubit™ Fluorometer 中校正，接著置入配置好的樣品後讀取 QF 值。所檢測樣品之 DNA 濃度 = QF 值  $\times$  (200/所加入樣品體積)。

#### 第四節 PCR

針對所有受試者DNA分別進行PCR， 使用 primer 為：  
5'-CTGAGGACCCCGAAGGGCGTTGTGGCAGCC-3' ,5'-  
及 ATCAGCCAGACCCAGGATGAGAACAGCAT-3' 在  
95°C下10分鐘使DNA denature，再進行50個反應cycle，為  
95°C下15秒，60°C下15秒，及72°C下15秒接下來加入buffer，  
最後再進行5分鐘的final extension，加入的 DNA濃度大約  
100~500ng, dNTP (Promega) 2 nmole, 加入  $\text{Mg}^{2+}$  2 mM, 5X

Taq buffer, GoTaq<sup>®</sup> Flexi DNA Polymerase (Promega) 0.5U, 4% DMSO, 加H<sub>2</sub>O 以及正向股與反向股引子各 10pmole, 總反應體積約為25  $\mu$ l

## 第五節 PCR 產物純化

PCR 產物定序前必須先純化, 因為 PCR 產物內可能含有剩餘的引子或 dNTP, 因此必須經過純化去除引子以及 dNTP 之後才能降低定序的干擾。首先, 每 10 $\mu$ l PCR 產物加入 2.43U ExoI (10U/ $\mu$ l)、0.11U SAP (2U/ $\mu$ l) 與 2.7 $\mu$ l TE buffer (pH8.0)。ExoI 酵素主要是去除單股 DNA, 也就是單股的引子; SAP 酵素則用來去除剩餘的 dNTP。經由37°C 40 min 與 80°C 20min 處理後則可以進入定序程序。

## 第六節 RFLP-gel analysis

經純化後的 PCR 產物, 會使用 2% agarose 電泳來進行測定, 確定沒有問題後, 再使用 restriction enzyme *Fnu4HI*, 37°C 4 小時來 digestion. Digestion 後的產物, 在 3% agarose gel, TAE buffer 中進行電泳, 再使用 Ethidium Bromide 染色

15 分鐘，再於 ddH<sub>2</sub>O 中 destain，接下來進行 UV 光照謝及照相，分析。

## 第七節 定序反應

將 1 $\mu$ l 處理過的 PCR product 加上 1 $\mu$ l 所對應之引子、1 $\mu$ l 5x buffer (ABI)、2 $\mu$ l Big-dye (ABI PRISM<sup>®</sup> Big-Dye<sup>™</sup> Terminator v3.0 Reaction Cycle Sequencing Kit) 以及 5 $\mu$ l dH<sub>2</sub>O 進行 50cycle 96 $^{\circ}$ C 1min (96 $^{\circ}$ C 10sec 52 $^{\circ}$ C 10sec 60 $^{\circ}$ C 4min) 反應。反應結束後，加入 0.2 倍體積的 10M Ammonium acetate、2.5 倍體積 95% Ethanol (包含 10M Ammonium acetate) 靜置 15 分鐘，離心 3000rpm (Beckman coulter Allegra<sup>™</sup> 21R centrifuge) 40 min。倒去酒精後，加入 100 $\mu$ l 70% Ethanol 離心 3600rpm 15min，倒去酒精乾燥後，加入 10 $\mu$ l Formamide (100%) 後即可定序

## 第六節

定序儀：ABI PRISM<sup>®</sup> 3730xl DNA Analyzer Sequencer  
序列分析軟體

Vector NTI 9.0.0 (Sep 02, 2003) c1994-2003 InforMax for

Windows

**Phred phrap consed v14.00** (040827) (Genome Sciences Department, University of Washington, Laboratory of PHIL GREEN) for Linux

**Polyphred v6.02b** (Genome Sciences Department, University of Washington, Nickerson Group) for Linux

Fig 1



## 結果

### 第一節 志願者收集

本試驗至截止共收集了 368 例，其中包括 175 位男性受試者及 193 位女性受試者。分別為原住民 235 位(泰雅族、布農族、排灣族)和平地人 133 位。分別為泰雅族、布農族、排灣族和平地人。(其中泰雅族佔了絕大多數，有 233 位)原住民中包括 108 男性及 127 位女性，其中包括一位男性原住民是布農族，一位女性原住民是排灣族。平地人中有 67 位是男性，66 位為女性。

全部受試者均接受身高，體重，BMI 值之測量，另外包括慢性疾病史，喝酒習慣(飲用量和種類，烈酒，啤酒等)及使用藥物習慣，飲食習慣，家族史等，均加以詢問，記錄和分析。

受試者的平均年齡為男性 47.1 歲，女性 50.5 歲。以男性原住民來說，平均年齡是 53.93 歲，平地人則是 46.92 歲。以女性原住民來說，平均年齡較輕為 42.66 歲，平地人則是



51.94 歲。值得注意的是，在年齡的分佈方面，年紀最輕的是一位 19 歲的原住民女性痛風患者，已有多次嚴重的痛風發作紀錄，另外也有一位 26 歲的原住民女性痛風患者，表現出即使是女性，年輕人也可能身為痛風患者。

在經由問卷調查中所做出的統計結果可見，原住民族群中知道自己是痛風患者的有 86(36.6%)位，經由生化檢查 uric acid，其中有高尿酸血症的有 76(32.3%)人，另外有 73(31.06%)人不清楚自己是否為有痛風或高尿酸血症。原住民族群中有喝酒的比例高達 67.66%，而知道自己是痛風患者，同時還有喝酒的比例有 28.09%。知道如何控制飲食的有 35.74%，但同時知道有痛風又能進行積極的飲食控制的只有 16.67%。有痛風又有其他慢性病的患者有 79(91.86%)人，包括高血壓，糖尿病，心臟病等常見內科疾病，大部份患者尚能知道服藥控制慢性病，但對於能同時控制慢性病及高尿酸血症的比例則較低，只有 36(41.86%)人。

有一現象是部份患者已知自己為痛風患者，也會嘗試飲食控制，但控制不易，即使常服藥治療痛風發作，但尿酸值會一直偏高，也有痛風石形成的現象。另外在收集個案的同時，曾針對原住民病患進行 24 小時尿液尿酸值分析，明

顯可見其值低於標準值. 表現出高尿酸血症的成因, 排泄尿酸量少是原因之一.

## 第二節 生化代謝的分析

針對所有受試者的平均年齡, 體重 BMI, 生化值包括平均血清中尿酸值, 平均肌酸酐值, 平均空腹血糖值, 平均三酸甘油脂, 平均膽固醇與 SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性基因三種表現型 GG, GT, TT 交叉分析顯示, GG 型比 GT 型其平均尿酸值較高, 而 GT 型比 TT 型其平均尿酸值高. 經 ANOVA & T test, GG 型與高尿酸血症在  $p=0.1$  時有統計相關, 但當  $p=0.05$  時則沒有相關. (Table 1) GT 單核苷酸多態性基因表現型, 血清中尿酸值比較偏高, 但沒有統計相關. 至於 TT 單核苷酸多態性基因表現型, 與血清中尿酸值低達到了明顯的統計相關. ( $p<0.01$ ) 同樣的現象也表現在三酸甘油脂這一項分析中, GG 型比 GT 型三酸甘油脂平均值較高, 而 GT 型比 TT 型三酸甘油脂平均值較高, 達到了明顯的統計相關( $p<0.1$ ).

至於平均血清中肌酸酐值, 平均空腹血糖值和平均膽固醇與 SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性基因三種

表現型 GG, GT, TT 交叉分析顯示，沒有任何相關。

當我們針對生化數據進行正常值與高於正常值的分組進行分析後，可得到同樣的結果顯示 GG 型與高尿酸血症有統計相關。GT 及 TT 型與高尿酸血症則無明顯統計相關 (Table 2)，而 GG 型比 GT 型，GT 型比 TT 型，其三酸甘油脂分佈較高，達到了顯著的統計相關。 ( $p < 0.1$ ) (Table 2)

針對高，低分組血清中肌酸酐值，空腹血糖值和膽固醇進行與 SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性基因三種表現型 GG, GT, TT 交叉分析顯示，同樣沒有任何相關

比較特殊的是有五例肌酸酐值過高的單核苷酸多態性基因表現型均為 GG type，是否與尿酸過高有什麼關係，因為分析數太少，可能需要有更多的個案數來做進一步分析。  
(Table 2)

### 第三節 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因的分佈

本次受試者的 G allele 出現的頻率為 0.794, T allele 的出現的頻率為 0.206. 在 281 位經 genotype 分析的受試者中，有 196(69.8%) 人為 GG 型，有 54(19.2%) 人為 GT 型，有

31(11%)人為 TT 型。針對全部 281 受試者，把高尿酸血症患者與正常對照組分開計算時，可得到高尿酸血症患者的基因的分佈為 GG 型 87(76.3%)人，GT 型為 18(15.8%)人，TT 型為 9(7.9%)人。經進行 Anova 和 t test, GG 與高尿酸在  $p=0.1$  時，有差異。而  $P=0.05$  時，沒有差異。(Table 3)

我們把原住民族群與平地人族群分開計算時，可得到原住民族群高尿酸血症分佈為 GG 型為 70(80.5%)人，GT 型為 10(11.5%)人，TT 型為 7(8.0%)人。平地人族群高尿酸血症分佈為 GG 型為 17(62.9%)人，GT 型為 8(29.6%)人，TT 型為 2(7.4%)人。經分析後，原住民族群與平地人族群無明顯統計差異，而與對照組分析後，同樣 GG 與高尿酸在  $p=0.1$  時，有差異。而  $P=0.05$  時，沒有差異。(Table 4)

如果把原住民男女性分開四組統計時，可見原住民男性高尿酸血症受試者 GG 型，為 35(81.4%) 表現比較高，而原住民女性高尿酸血症受試者也同樣表現出較高比例的 GG 型，35(79.5%)。針對正常尿酸值的原住民女性進行分析時，其 GG, GT, TT 型的分佈則與正常族群較接近。而原住民男性高尿酸血症受試者 TT 型的比例偏高，進行 Hardy-Weinberg equilibrium 檢驗，未能符合，可能是因為受試者數目太少所

至。至於原住民男性正常尿酸受試者因數目太少，無法進行有效的評估。(Table 5.)

在針對基因 SLC22A12 其單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)，基因型之分析，rs893006 的 SNP 在許多族群都有高頻率的出現。其 GG 型單核苷酸多態性在中國人及日本人與高尿酸血症是有明顯關聯性的(9, 14).

我們針對 rs893006, 其單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)所做出的分析，共 368 例，其中包括 175 位男性受試者及 193 位女性受試者，而完成 genotype 分析的共 281 位。

其中原住民族群中，GG type 為 123(72.8%)，GT type 為 26(15.4%)，TT type 為 20 數(11.8%)人，與已知的中國人族群不同，GG type 分佈比例較高，GT type 較低，TT type 較高。平地人中，共 112 位受試者中，GG type 為 73(65.2%)人，GT type 為 28(25%)，TT type 為 11(9.8%)人。在進行基因型與高尿酸血症之間的關係分析後，無論原住民或平地人有同樣的結果，即 GG 型與高尿酸血症有明顯的相關。

在分開原住民男女兩組進行分析時，平均尿酸值在 G/G

Allele 的受試者有較高的表現，而 G/T Allele 也比 T/T Allele 的受試者也較高，但不如 G/G Allele 來的高，可惜未達統計顯著，可能與受試者人數不足有關。

在泰雅族男性受試者方面，其高尿酸值與 GG 基因型之表現，經 ANOVA 模式統計後，產生了明顯的相關性。(p<0.01) 但女性受試者卻未能有相同發現。無論如何，在統計後發現無論泰雅族男性或平地男性受試者，其高尿酸值與 G/G Allele 都有明顯相關。如果再加上高三酸甘油酯值分析時，其相關性更強。這可能說明了 GG 表現型，高三酸甘油酯值，對產生高尿酸血症有關。

## 討論

高尿酸血症主要原因是在於尿酸的過度製造，排泄過少或兩原因同時存在。少部份尿酸產生過量是因為 hypoxanthin-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 的缺陷所至，全部缺乏此酶者會引起所謂 Lesch-Nyhan syndrome(LNS; Lesch and Nyhan, 1964), (27)部份缺乏此功能者產生所謂 Kelly-Seegmiller syndrome(KSS; Kelley et al., 1969). 至於有過度活化 phosphoribosyl pyrophosphate synthetase(PRPP; Becker et al., 1986)時，造成 purine 製造過多，引發高尿酸血症，而另外一種情況是 glucose-6-phosphatase 活性降低，也可產生高尿酸血症 (Schaub and Heyne, 1983). (23)由於影響尿酸代謝的原因眾多，究竟何種基因異常對尿酸代謝的影響最為重要則尚未被釐清。

產生痛風的主要原因是在於尿酸產生太多，而又無法於尿中排泄出去，其與代謝，遺傳，某些疾病，藥物，肥胖，飲酒，高嘌呤食物都有關。而 URAT1 蛋白主導了尿酸的重吸收排泄，單核苷酸多態性的研究顯示有些部份是與高尿酸血症有關，而有些基因錯碼的突變則與腎性低尿酸血症有關。



URAT1 蛋白對應基因共包括了 10 個 exons, 大約為 11.5 kb. 其中共有 11 個單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)點. 在這些 SNP 中, 有兩個是位於 exons, 而其他是為於 introns. 其中之一的 SNP 是位於非翻譯轉錄區, 在 exon 2 屬於小於 0.01 的 minor allele. 另一個 SNP 位於 exon 7, 雖然屬於可轉錄區, 但由於 A 和 G 的轉換, 不會造成胺基酸的改變, 故此沒有進一步的研究.

在腎臟內主要負責回收運輸尿酸的重要蛋白是 URAT1, 在人體內, 尿酸經 URAT1 蛋白以及其他的運輸蛋白(MRP4, OAT1, 及 OAT3)的共同作用, 與其它有機離子交換, 於近端腎小管位置, 回收進入細胞血液. 根據一些藥物作用的實驗, 如 benzbromarone, probenecid 等 uricosuric agents, 在腎臟內會針對 URAT1 蛋白產生影響, 使尿酸排泄進入尿液中增加, 重吸引減少, 降低血中尿酸的濃度. 當 URAT1 基因產生縮短 truncated 或錯誤訊息 missense 突變時, 蛋白功能異常也會造成低尿酸血症, 因此 URAT1 為最主要控制尿酸於腎臟中代謝, 維持平衡的蛋白.

德國人 Graessler et al 針對其族群所做的, 與高尿酸血症有關的 URAT1 蛋白基因的 SNP 研究, 有一些 SNP 會與尿酸



腎臟排泄率下降有關，包括位於promoter 位置的-788T>A，位於exon 1的C258T和C426T。而針對C426T所做的分析更顯示CC genotype比CT，或TT genotype有明顯較低的尿酸值。此一分析也告訴我們SLC22A12 rs893006單核苷酸多態性可能與高尿酸血症的發生有關。

我們選擇了基因 SLC22A12 的第 4 intron，位於 rs893006 這點，會產生 G/T 突變逆轉 transversion 的部份進行分析其對高尿酸血症影響的意義為何。SLC22A12 rs893006 單核苷酸多態性分析告訴我們其位於第 4 intron，在日本人的分析研究報告中顯示 G/T allele transversion 時，與高尿酸血症有關。根據我們所做的分析結果顯示，SLC22A12 rs893006 單核苷酸多態性與高尿酸血症及三酸甘油脂有顯著關，但與年齡，BMI 值，肌酸酐值，空腹血糖值和膽固醇則無關，除了三酸甘油脂外，結果與其他報告中的互相吻合。

經未分組及分組進行原住民與平地人 SLC22A12 rs893006 單核苷酸多態性與高尿酸血症的分析時，原住民族群與平地人族群表現出類似的結果，GG 表現型與高尿酸血症達到了顯著相關，GT 則沒有明顯相關，而 TT 型與血中平均尿酸值較低達到了統計相關。(p<0.1) 此點也與之前的

研究有一致性。在分組統計時，可惜的是由於樣本數太少，平地人高尿酸血症受試者不足，以及 GT, TT 表現型受試者數目太少，造成在結果統計上未能符合 Hardy-Weinberg equilibrium 檢驗，無法進行原住民男性與平地人男性的分組分析，而由於女性本身會在停經前，estrogen 的影響造成普遍的尿酸值較低，即使我們根據女性尿酸值大於 6 即屬於高尿酸血症患者，仍不足以表現出 GT 型與高尿酸之間有相關性。另外，由於許多原住民高尿酸血症受試者可能服用降尿酸藥物或某些慢性病用藥，而受試者本身對藥物了解不足，又可能未按時服藥，在問卷調查及抽血時都可能成為統計上的 bias。

在亞洲人中，rs893006 點 G/T 突變逆轉 transversion 的有較高的頻率發生(T allele in Asian subjects, 0.167)，而我們研究對象出現的頻率則比較高為 0.206。在日人所進行針對 rs893006 的突變逆轉研究，其頻率為 0.156。在不同族群中，實際上 T allele 頻率出現的不一樣，如高加索人 Caucasian 為 0.750，在美國的非裔人身上則是 0.500。根據研究顯示，TT allele 的表現型，尿酸值會比較低，而我們所做的分析報告也有類似的結果。

最近, Iwai 在分析報告中指出, 針對 SLC22A12 中, 由 -1957 至 +9453 的常見核苷酸多態性, 共可分成 6 組, 不過並未發現與尿酸異常有明顯相關的核苷酸多態性. (Iwai et al., 2004) (7) 在其中發現的 16 個核苷酸多態性點, T6092C 是位於第四 intron, (rs1529909), 此 SNP 位於 rs89306 下游第 147 個碱基對的位置, 但其發生頻率與對尿酸值高低的影響卻與 rs893006 的表現不同. 此外, Endou 針對 100 位高尿酸血症患者的 SLC22A12 基因的編碼區所做的分析顯示, 沒有 non-synonymous 的胺基酸的突變發生. (Endou et al., 2003)(3) 不過因為此分析不包括非編碼區, 因此 rs893006 的核苷酸多態性的影響尚屬未知. 正確來說, URAT1 基因的核苷酸多態性對尿酸代謝的影響在哪時仍然未知.

針對內含子 (Intron) 部份, 在 CAPN10(Horikawa et al., 2000)(6) 或 COL1A1 的分析, 會影響 gene 的表現, 因此有可能 rs893006 的核苷酸多態性對尿酸的代謝的影響是透過基因的表現程度, 又可能是影響在 mRNA 的表現程度. 由於不太可能透過腎臟活體組織進行研究, rs893006 的核苷酸多態性在尿酸的代謝的影響到底有多少不易確定. 不過根據一些研究報告指出, 過重及腰圍過大, 腹部的脂肪組

織過多，與高尿酸血症是相關的。在本試驗中，交叉分析受試者的肌酸酐，空腹血糖值，三酸甘油脂，膽固醇，基礎體重值與三種基因型的表現，我們發現尿酸及三酸甘油脂的值與不同的基因表現型有顯著程度的相關，而且是呈現伴隨T allele的出現而血中濃度較低，至於肌酸酐，空腹血糖值，膽固醇，基礎體重值則沒有明顯相關。我們也了解在此研究組，不論原住民族群及平地人族群其高尿酸血症與過重，肥胖或糖尿病似乎並無相關。已知的是女性動情激素 (estrogen) 會影響血清中尿酸值，而隨年齡增加，停經後女性高尿酸血症會增加，因此在增加此共變數分析後，三種基因型的表現對血清中尿酸值的相關性似乎有增加。已知的是環境及基因似乎都會對血清中尿酸值造成影響，而根據Kagan, A對日本人，以及Hawaii, California本地人及移民至Hawaii及California的日本人進行分析血糖值，三酸甘油脂，膽固醇時，移民至Hawaii及California的日本人比生活在日本的日本人有較高血清中尿酸值。由於基因背景相同，環境的影響顯然也很重要。(18)

## 結論

在本次受試的原住民族群中，其生活習慣不易改變，飲酒以及肉食為主也很常見，許多受試者即使已知自己為痛風患者，也不會戒酒或改變飲食習慣。另外，服藥治療配合意願也不好，又或因為經濟狀況，交通不便，使治療上困難度增加，都有可能是痛風患者偏多的原因。總而言之，尿酸過高應不是由單一因素所造成，其與環境，飲酒，以及基因本身表現不一樣都有關。而單單的飲食控制困難度也很高。針對 URAT1 蛋白基因多態性所做的研究，我們了解 rs893006 的核苷酸多態性對尿酸的代謝的影響明確且有相當程度的關聯性，也可以使我們進一步了解其在腎臟內作用的模式及重要性，進而開發出有效控制血中尿酸的藥物，比現有的藥物更能降低對腎臟的傷害。

## 參考文獻

1. Anzai N et al. The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J Biol Chem* 279: 45942–45950
2. B Stibůrková. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Localization of the gene on chromosome 16p11.2—and evidence for genetic heterogeneity *Am. J. Hum. Genet.* 66:1989–1994, 2000
3. Cappuccio, F.P. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. *JAMA* 270, 354–359
4. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 143: 499–516
5. C. T. CHOU. The epidemiology of hyperuricemia and gout in Taiwan aborigines. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:258–262
6. Dehghan A et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372: 1953–1961.

7. Doring A, Gieger C et al. **SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects.** *Nat Genet* 40: 430–436.
8. Endou, H. **Gene analysis of urate transporter gene, URAT1. Joint Research.** *Report in Kyorin University*
9. Enomoto A, Kimura H et al **Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels.** *Nature* 417: 447–452, 2002
10. Fredriksson R **The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families.** *FEBS Lett* 582: 3811–3816.
11. George Nuki and Peter A Simkin **A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment.** *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8(Suppl 1)
12. Horikawa, Y et al **Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus.** *Nature Genetics* 26, 163–175.

13. Ichida, K. et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin. Genet.* 74: 243-251, 2008
14. Iwai, N., Mino, Y. High prevalence of renal hypouricemia caused by inactive SLC22A12 in Japanese. *Kidney Int.* 66, 935–944
15. Jang, Won Cheoul et al. T6092C polymorphism of SLC22A12 gene is associated with serum uric acid concentrations in Korean male subjects. *Clin Chim Acta.* 2008 Dec:398(1-2):140-4. Epub 2008 Sep
16. Juergen Graessler. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *Arthritis & rheumatism* 2006 Jan;54(1):292-300
17. J Vázquez-Mellado. Homozygous frameshift mutation in the SLC22A12 gene in a patient with primary gout and high levels of serum uric acid. *Journal of Clinical Pathology* 2007;60:947-948
18. Kagan, A. Epidemiologic studies of coronary heart



disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *Journal of Chronic Diseases* 27, 345–364.

19. Kikuchi Y et al Patients with renal hypouricemia with exercise-induced acute renal failure and chronic renal dysfunction. *Clin Nephrol* 53:467–472, 2000
20. Kimiyoshi ichida, Makoto hosoyamada. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-Influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 15: 164–173, 2004
21. Lesch, M., Nyhan, W.L., 1964. A family disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *American Journal of Medicine* 36, 561–570.
22. Li Shu-Chuan Cheng. Genomewide scan for gout in Taiwanese aborigines reveals linkage to chromosome 4q25. *Am. J. Hum. Genet.* 75:498–503, 2004
23. Matthias A. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. Volume 20, April 2005

24. M. Guan. High-resolution melting analysis for the rapid detection of an intronic single nucleotide polymorphism in SLC22A12 in male patients with primary gout in China. *Scandinavian journal of rheumatology*, Volume 38, Issue 4 2009, pages 1-6
25. Melanie Kolz. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.* 2009 June; 5(6): e1000504
26. Michael H. Pillinger Hyperuricemia and gout. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65(3):215-21
27. Rosa J. Torres. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:48 doi:10.1186/1750-1172-2-48
28. Siguang Li. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti Cohorts. *PLoS Genet.* 2007 November; 3(11): e194
29. S. Sutaria. Effectiveness of interventions for the

- treatment of acute and prevention of recurrent gout—a systematic review. *Rheumatology* 2006;45:1422–1431
30. Taniguchi A, Kamatani N. Control of renal uric acid excretion and gout. *Curr Opin Rheumatol* 20: 192–197.
31. Tzovaras V et al. Absence of SLC22A12 gene mutations in Greek Caucasian patients with primary renal hypouricaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(6):589-95
32. Vázquez-Mellado J. Molecular analysis of the SLC22A12 (URAT1) gene in patients with primary gout. *Rheumatology* 2007 Feb;46(2):215-9. Epub 2006 Jul 11
33. Whitfield JB, Martin NG. Inheritance and alcohol as factors influencing plasma uric acid levels. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 32: 117–126.
34. Yukio Shima. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese. *Life Sciences* 79 (2006) 2234–2237
35. Zdenek Dvorak et al. Cytotoxicity of colchicines

**derivatives in primary cultures of human hepatocytes.**

*Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*

**2007, 151(1):47–52**



圖表

**Table 1 所有受試者生化平均值與 SCL22A12 rs893006 genotype 的分佈關係**

indexes	GG	GT	TT	P 值
Subjects, n(%)	196(69.8%)	54(19.2%)	31(11.0%)	
Age(years)	48.1	49.4	48.5	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.98	25.79	25.47	
Uric acid(mg/dl)	<b><u>6.48</u></b> <b><u>(p=0.1)</u></b>	<b><u>6.08</u></b>	<b><u>5.76</u></b> <b><u>(p&lt;0.01)</u></b>	
Creatinine	0.784	0.754	0.725	
sugar	102	106	109	
Total cholesterol	204	194	202	
triglycerides	<b><u>180</u></b>	<b><u>146</u></b>	<b><u>139</u></b>	P<0.1

針對所有受試者生化平均值與 SCL22A12 rs893006 genotype 的分佈關係，經 ANOVA & t-test, GG type 與 uric acid 在 P=0.1 時有相關，在 p=0.05 時無關。TT 型，與血清中尿酸值低達到了明顯的統計相關。(p<0.01) genotype 與 triglycerides 呈現明顯相關 P<0.1. GG 型較 GT 高, 而 TT 型較低.

**Table 2** 將所有受試者分成生化值偏高組及正常組後, 分析 SLC22A12 rs893006 genotype 的分佈關係

indexes	GG	GT	TT	p
Subjects, n(%)	196(69.8%)	54(19.2%)	31(11.0%)	
Mean Uric acid(mg/dl)	<u>6.48 (p=0.1)</u>	<u>6.08</u>	<u>5.76</u>	
hyperuricemia	87(76.3%) (p=0.1)	18(15.8%)	9(7.9%)	
normal	109(65.3%)	36(21.6%)	22(13.2%)	
Mean Creatinine	0.784	0.754	0.725	
High	<u>5(100%)</u>	0	0	
Normal	191(69.2%)	54(19.6%)	31(11.2%)	
Mean sugar	102	106	109	
High	38(67.8%)	10((17.9%)	8(14.3%)	
Normal	157(70.1%)	44(19.6%)	23(10.3%)	
Mean Total cholesterol	204	194	202	
High	95(72.5%)	21(16.0%)	15(11.5%)	
Normal	101(67.3%)	33(22.0%)	16(10.7%)	
Mean triglycerides	<u>180</u>	<u>146</u>	<u>139</u>	P<0.1
High	<u>77(77.8%)</u>	<u>14(14.1%)</u>	<u>8(8.1%)</u>	0.1<P<0.01
Normal	<u>119(65.4%)</u>	<u>40(22.0%)</u>	<u>23(12.6%)</u>	P<0.1

SLC22A12 gene 點 rs893006 單核苷酸多態性基因三種表現型 GG, GT, TT 交叉分析顯示, GG 型與高尿酸血症有統計相關。GT 及 TT 型與高尿酸血症則無明顯統計相關

三酸甘油脂與 SLC22A12 gene 點 rs893006GG, GT, TT 交叉分析顯示明顯統計相關

**Table 3** SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因的分佈與高尿酸血症之關係

	GG	GT	TT
hyperuricemia patient	<u>87(76.3%)</u>	18(15.8%)	9(7.9%)
Normal control	109(65.3%)	36(21.6%)	22(13.2%)
<b>Total</b>	<b>196(69.8%)</b>	<b>54(19.2%)</b>	<b>31(11%)</b>

高尿酸血症患者 GG 型分佈較高，進行 Anova & t test, 若  $p=0.1$  時，有差異。而  $P=0.05$  時，沒有差異

**Table 4** 將原住民及平地人分組，分析高尿酸血症與 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因分佈之關係

	GG	GT	TT
原住民高尿酸組 (男>7.0mg/dl, 女>6.0mg/dl)	<u>70(80.5%)</u>	10(11.5%)	7(8.0%)
原住民 Control 組 (男≤7.0mg/dl, 女≤6.0mg/dl)	53(64.6%)	16(19.5%)	13(15.9%)
平地人高尿酸組 (男>7.0mg/dl, 女>6.0mg/dl)	17(62.9%)	8(29.6%)	2(7.4%)
平地人 Control 組 (男≤7.0mg/dl, 女≤6.0mg/dl)	56(65.9%)	20(23.5%)	9(10.6%)
全部尿酸正常對照組	109(65.3%)	36(21.6%)	22(13.2%)

原住民高尿酸組與平地人高尿酸組之間沒明顯差異

高尿酸血症患者 GG 型分佈較高，進行 Anova & t test, 若 p=0.1 時，有差異。而 P=0.05 時，沒有差異



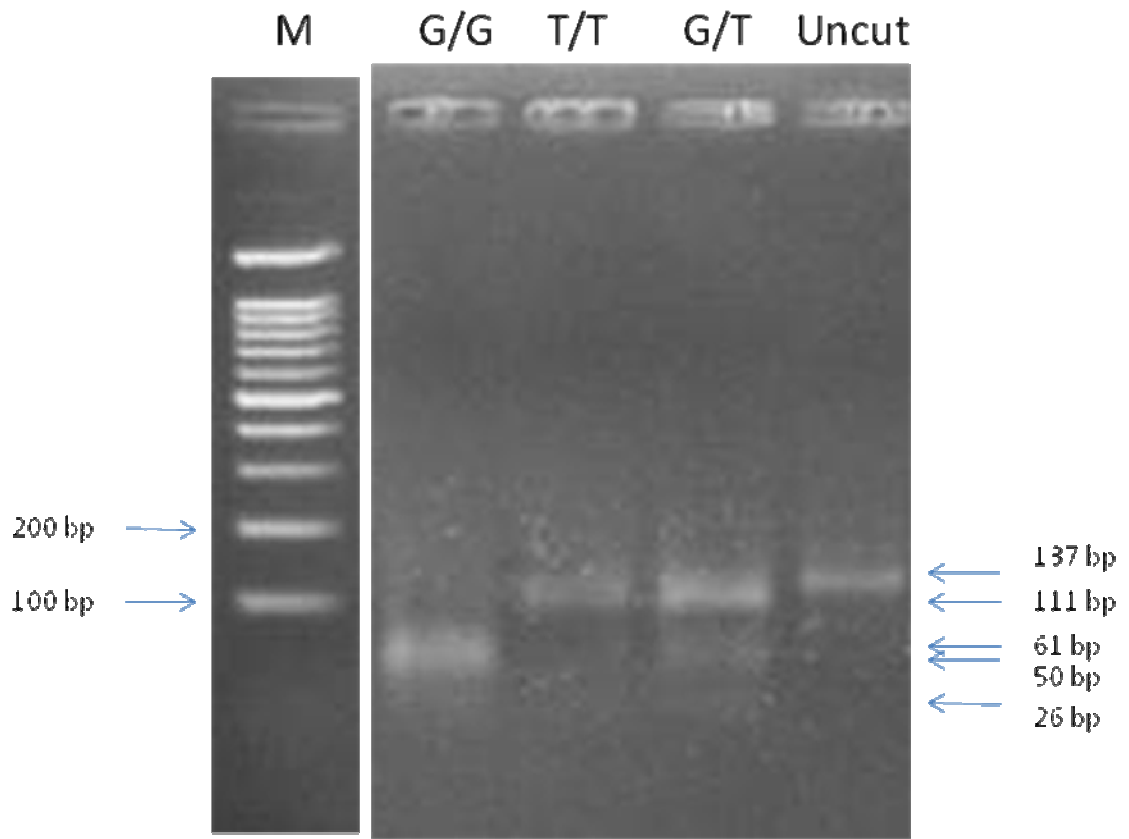
**Table 5** 將原住民男女分組，分析高尿酸血症與 SLC22A12 gene rs893006 單核苷酸多態性基因分佈之關係

	GG	GT	TT
原住民男性 UA>7.0	35(81.4%)	3(7.0%)	5(11.6%)
原住民女性 UA>6.0	35(79.5%)	7(15.9%)	2(4.5%)
原住民男性 UA≤7.0	23(74.2%)	6(19.4%)	2(6.5%)
原住民女性 UA≤6.0	30(58.8%)	10(19.6%)	11(21.6%)
原住民 Control	53(64.6%)	16(19.5%)	13(15.9%)

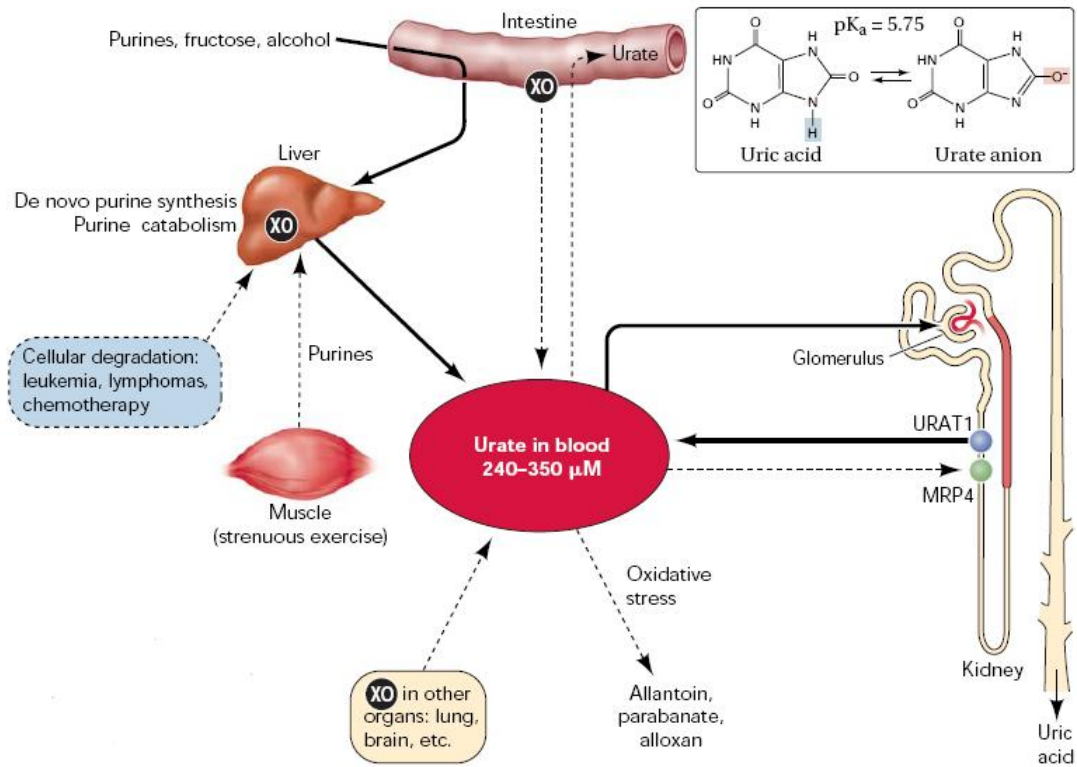
原住民男性高尿酸血症受試者 GG 型表現比較高，而原住民女性高尿酸血症受試者也同樣表現出較高比例的 GG 型。

原住民男性高尿酸血症受試者 TT 型的比例偏高，進行 Hardy-Weinberg equilibrium 檢驗，未能符合

**Figure 1** rs893006 單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphism, SNP)之分析. 針對 SLC22A12 之 PCR 產物, 137 碱基對未經切割前在最右側標為 Uncut 的 Lane. 經過切割多態性點反應後, G allele 變成為 61/50/26 大小的碎片, 顯示於 Lane G/G. 而大小 61 and 50 的碱基對因為大小太相近, 幾乎分不開, 26 碱基對的碎片則跑出膠外, 不太容易看出. 在 T/T lane 所見碱基對為 111bp 和 26 bp. 111 碱基對的碎片相對於 137 碱基對的碎片, 在較低的位置. G/T lane 則是 111/61/50/26 四種大小的碱基對的碎片.

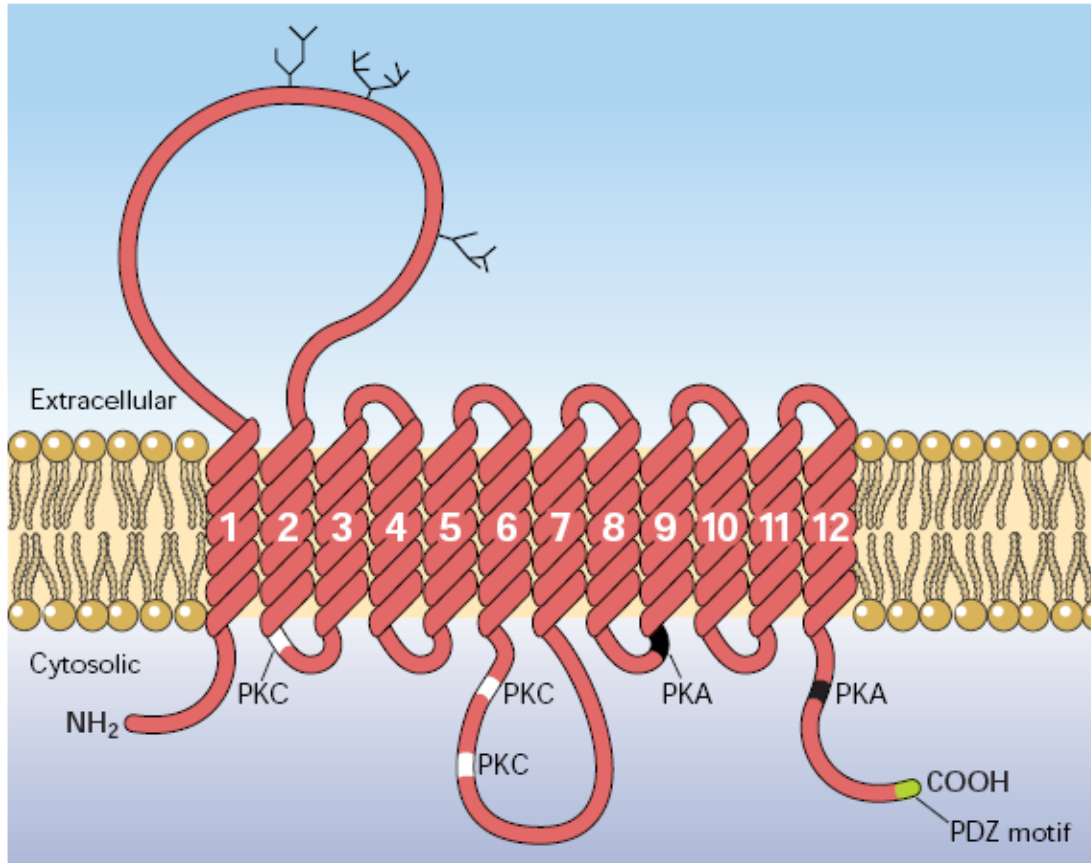


**Fig 2 Urate hemeostasis**



From PHYSIOLOGY • Volume 20 • April 2005

**Fig 3 Proposed membrane topology model of the urate/anion exchanger of URAT1 (*SLC22A12*)**



PHYSIOLOGY • Volume 20 • April 2005