

痛風発症因子である塩素イオン活性化型尿酸トランスポーターの同定と性質

森山 芳則¹, 表 弘志¹, 宮地 孝明²

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ²岡山大学自然生命科学研究支援センター

概要 ヒトにおける核酸の最終代謝産物である尿酸は生理的に重要な抗酸化物質であり痛風の原因物質である。そのため、体内の尿酸濃度は、腎臓における尿酸の再吸収と排出により精妙に制御されている。この輸送過程は、取り込み系と排出系が関わる経細胞輸送である。取り込み系に関わるトランスポーターは同定されその性質も解明されたが、尿酸を原尿中に排出するトランスポーターについてはよくわかっていなかった。我々は最近、SLC17型トランスポーターに属するNPT1とNPT4が尿酸排出トランスポーターであることを実証した。痛風患者にはこれらのトランスポーター内にSNP変異があることが遺伝子解析により判明した。我々はこれらのSNP変異体の定量的輸送活性測定系を世界に先駆け確立し、尿酸輸送活性が低下していることを見いだした。さらに、NPT1の活性には低濃度の塩素イオンがアロステリック因子として必須であることを見いだした。すなわち、塩素イオンは尿酸の体外排出に必須である。本研究は、NPT1が属するファミリー中でまだ性質がわかっていない残りの2つのトランスポーターNTP3とNPTホモログも尿酸トランスポーターであることを実証するものである。今回は、既に公表したNPTホモログについての結果を報告する。

結果 1 NPTホモログタンパク質の発現 ヒト各組織から抽出したRNA分画を用いてrealtime PCRによりNPTホモログmRNAの発現量を調べたところ、NPTホモログは肝臓以外に大腸や小腸ならびに脾臓に高発現していた。

2 NPTホモログの組織局在 ヒト小腸切片を免疫組織化学法で調べた。特に小腸の冊子縁膜に強い反応があり、NPTホモログが小腸冊子縁膜に局在することが明らかとなった。

3 精製NPTホモログのアニオン輸送 ヒトNPTホモログを精製しリポソームに組み込んだ。このリポソームは内部正の膜電位により、有機アニオンの一種である放射性PAH(パラアミノ馬尿酸)を能動的に取り込んだ。DIDSや色素であるEvans blueで阻害され塩素イオンで活性化されるというSLC17メンバーに共通する特性を示した。NPTホモログはアスピリンやサリチル酸のような有機アニオンも輸送する多基質認識性(polyspecific)アニオントランスポーターであることが分かった。

4 NPTホモログは尿酸トランスポーターである。尿酸もPAHと同様に輸送された。

結論と討論 NPTホモログは膜電位駆動性、塩素イオン要求性の尿酸の排出トランスポーターとして機能していることが考えられる。尿酸の1/3は腸で排出される。この排出を司るSLC型トランスポーターが初めて同定できた。

1. 研究目的

ヒトにおける核酸の最終代謝産物である尿酸は生理的に重要な抗酸化物質であり痛風の原因物質である。そのため、体内の尿酸濃度は、腎臓における尿酸の再吸収と排出により精妙に制御されている。この輸送過程は、取り込み系と排出系が関わる経細胞輸送である。取り込み系に関わるトランスポーターは同定されその性質も解明され

たが、尿酸を原尿中に排出するトランスポーターについてはよくわかっていなかった。しかし最近になり、我々はそのうち2つを同定することができた(図1参照)^(1,2)。

NPT1とNPT4は我々が見いだした尿酸排出トランスポーターである。痛風患者にはこれらのトランスポーター内にSNP変異があることが遺伝子解析により判明した。我々はこれらのSNP変異体の定量的輸送活性測定系を世界

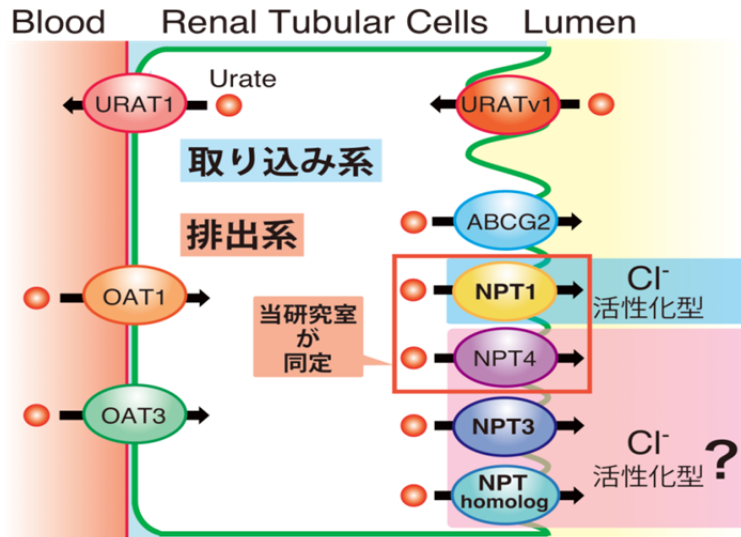


図 1. 腎臓における尿酸の再吸収・排泄経路

に先駆け確立し、尿酸輸送活性が低下していることを見いだした(文献 1 および準備中)。さらに、NPT1 の活性には低濃度の塩素イオンがアロステリック因子として必須であることを見いだした⁽¹⁾。すなわち、塩素イオンは尿酸の体外排出に必須である。

我々は、この度、NPT1 が属するファミリー中でまだ性質がわかっていない残りの2つのトランスポーター NPT3 と NPT ホモログも尿酸トランスポーターであるという予備的成果を得た。そこで、本企画において、(1)NPT3 と NPT ホモログが尿酸トランスポーターであることを証明する。(2) NPT4、NPT3、NPT ホモログの塩素イオン要求性とその機構を解明する。(3) 痛風患者から見いだされたこれらのトランスポーターの SNP 変異体の尿酸輸送活性を測定する。以上を総合し、尿酸排出機構の全体像と尿酸排泄における塩素イオンの意義を解明する。

具体的には、当研究企画の対象である NPT3、NPT ホモログ、NPT4は SLC17メンバーであり、この3者はいずれも尿酸トランスポーターであると考えられる。しかも他のメンバー(図 2 参照)が全て塩素イオンにより活性化されることから、これらの塩素イオンで活性化されるものと考えられる。尿酸排出機構の全体像と尿酸排泄における塩素イオンの寄与を明確にするため、以下の 3 項目の実験を実施した。

(1)我々が開発した NPT3、NPT ホモログの大量発現・精製・再構成系を用いて、これらのトランスポーターが尿

酸トランスポーターであることを生化学的に実証した。

(2) (1)と同様の生化学的手法により塩素イオンが、NPT4、NPT3 および NPT ホモログのアロステリック活性化因子であることを実証した。

(3) 集団遺伝学的解析(防衛医大松尾博士との共同研究)により得た、痛風患者が有意に多く含む NPT4、NPT3 および NPT ホモログの SNP 変異を導入し、変異体の機能を定量的に解析した。

NPT4およびNPT3については、公表前であるので今回は報告しない。既に公表した NPT ホモログ⁽⁵⁾について報告する。

2. 研究方法

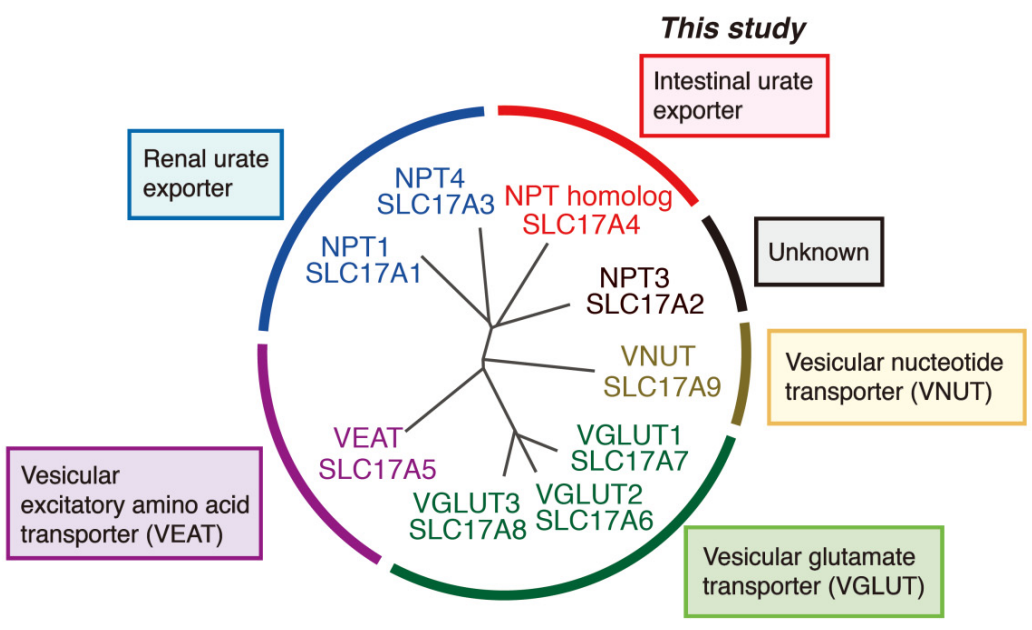
ヒトおよびマウス NPT ホモログの cDNA は常法によりクローニングした。NPT ホモログタンパク質は大腸菌発現系⁽⁶⁾により発現し精製しリポソームに組み込んだ⁽²⁾。NPT ホモログに対する特異抗体はそれぞれ M1-K30(ヒト)及び M1-C20(マウス)までのペプチドを兔に注入することで調製した。免疫組織化学法により組織での局在性を調べた。

3. 研究結果

3. 1 NPT ホモログタンパク質の発現

図 2AB に SLC17ファミリーの系統樹と一次アミノ酸配列を示す。ヒト各組織から抽出した RNA 分画を用いて

A



B

HSLC17A4-NPThomolog	-----MSTGPDVKAIVGDISDGNLVAQECSRKG--FCVSRHGLALILQLCNFSIYQOMNLSTAIAPAMVNNTPASSQPNASTERP	81
mSLC17A4-NPThomolog	-----MSTGADLKAREGDIPSD-----NMTQEQSFKKG--FCSLRHGLAFILHLNCFNSIYQOMNLSTAIAMVNTVYASSQLNASTERP	78
HSLC17A1-NPT1	-----MQMDNRLPPKXVPGFCFRYGLSFLVHCCNVLITAQACRLNLTWVMVNSDTPHGLPNTSTKLL	64
HSLC17A2-NPT3	-----MDGKPAATKRGPDFCSLRVGLALIMHFSNMTIQRVSLSTAIITAMVNTTQQOGLSNASTEGP	62
HSLC17A3-NPT4	-----MATKTELSPTARESKNAQMDQVDELTPRKPVPSLCSARYGIALVLFHCFNTTIAQVHDMITWAMVNSDTPHGLPNTSTKLL	83
HSLC17A5-VEAT	-----MRSFVRDLA-----RNDGEE-----STDRTPRLPGAPRAEAAPVCCS-----ARYNLALIAFFGFVTVYALRVNL	84
HSLC17A6-VGLUT2	-----MESVKQRLAPGKGLKNFAGSKGQTYRVLEKKODGETIETEDGKPLEVPERKALCDCTCFGLPRRYIIAIMSGLGFCISFIRCNL	110
HSLC17A7-VGLUT1	-----MEFRQEEFRKLGRALGKHLRLEKROGAELELSDADRPVVTQTRDPPVDCCTCFGLPRRYIIAIMSGLGFCISFIRCNL	102
HSLC17A8-VGLUT3	-----MPFKAFDTFEKILKPKGEGVKNVAGDLSGLQRKIDGTTEEDNIEELNEEGRPVQTSRPPSLCCHCCGLPKRYIIAIMSGLGFCISFIRCNL	115
HSLC17A9-VNUT	-----MQPPDEARRDMAGDTQWSRPECQAWTGLTLLGTCLLYCARSSMPCITVSMS-----	52
HSLC17A4-NPThomolog	STDSQGYWNETLKEFKAMAPAYDWSPEIQGIISSSLNYGSLFAPITPSGYVAGIFGAKYVVGAGLFISSFLTFIPLAANAG-----	198
mSLC17A4-NPThomolog	PTNSQDWNWETLQESK--APVYDWTPEIQGIISSSLSYGSAIPTPTGYVAGVGFYVGLGLLISSVTLFIPLAADAG-----	193
HSLC17A1-NPT1	-----LDNINR-----PMYNWSPDIQGIILSSSYGVGIIITQVYVGVFSGIYVTKKMGFALCLSSVLSLIPPAAGIG-----	168
HSLC17A2-NPT3	VADAFNMSSTIKFEDTKASVYQWSPETQGIIPSSDNYGIIITLTPISGYLAGIFGAKKMLGAGLLTSSLLTFPLAADFG-----	179
HSLC17A3-NPT4	PVDSFGGLSKAPKSLPAKAPVYDWSPEIQGIIIFGAVGYGGLITMPSGYLAGRVTGRVYVGLSLSFATSLTCLPLADTFG-----	200
HSLC17A5-VEAT	-----EHSAPIKVHNQTKKKYQDAETQWGLGFFFYIITQIPGCVASKTKGKMLGFGILGTAVALTFPIAADLG-----	196
HSLC17A6-VGLUT2	-----IKEKAKFNWDEPTVGMHGSFPWGYITQIPGCVASKTKGKMLGFGILGTAVALTFPIAADLG-----	212
HSLC17A7-VGLUT1	-----VVQKAFSWDEPTVGLTHGSFPWGYITQIPGCVQKFAANRVFGAIVATSTLMLIPSAARVH-----	204
HSLC17A8-VGLUT3	-----EIQTAQFNWDEPTVGLTHGSFPWGYITQIPGCVQKFAANRVFGAIVATSTLMLIPSAARVH-----	217
HSLC17A9-VNUT	-----QDFGNKKEAGIVLSFFPWGYCLTQVGGHGLDRIGGKIVLLSASAWGSIATVPLLAHLSSAHLAFMTFSRILMGLGQVYFPALTSLLSQKVERERA	153
HSLC17A4-NPThomolog	QLTTIAGSGMLGSFIVLLAGGLLQCTIGWVYVYIFGGIGACCLWFPLIYDDPNVPHFISAGEKRYIVCSLAQD-----	314
mSLC17A4-NPThomolog	QLTTIAGSGMLGTFVLLIAGGLLQCALGWPYIFYIFGGIGACCLWFPLIYDDPNVPHFISTGERRYITCSLAQD-----	309
HSLC17A1-NPT1	RLTSMSTSGFLLGPFIVLLVTGVCESLQWPMVYIFGAGCAGACCLWFPLIYDDPNVPHFISTGERRYITCSLAQD-----	284
HSLC17A2-NPT3	KLTTIAGSGSAGSFIILCVGGLISQALSNWPFYIFGSGTCCVCLLWVYDDPNVPHFISVREKEHILSSLAQD-----	295
HSLC17A3-NPT4	RLCSIALSGLMLGCFATLIGGFISELQWPMVYIFGSGTCCVCLLWVYDDPNVPSYPISTSEKEIYISSLKQVQ-----	316
HSLC17A5-VEAT	KLLISYAGAQLTQVLSLPGIICVYNNMTYVYFVFGIIFWVLLVSDTPQKHKRISHYEKIVLSSRLNQL-----	311
HSLC17A6-VGLUT2	RLATTSFCGSYAGAVIAMPAGLVLQYSGWSSVYVYSGFGIIFWVLLVSDTPQKHKRISHYEKIVLSSRLNQL-----	332
HSLC17A7-VGLUT1	RLATTSFCGSYAGAVIAMPAGLVLQYSGWSSVYVYSGFGIIFWVLLVSDTPQKHKRISHYEKIVLSSRLNQL-----	324
HSLC17A8-VGLUT3	RLATTSFCGSYAGAVIAMPAGLVLQYSGWSSVYVYSGFGIIFWVLLVSDTPQKHKRISHYEKIVLSSRLNQL-----	336
HSLC17A9-VNUT	FTYSIVGAGSQFTLLTAGVGLLEWYQWQSIYFSGGLTLLWVYVYRLLSEKLDLIALGLVAQSRVPS-----	261
HSLC17A4-NPThomolog	TPTYISSVLQANLSDSGLSALPFFVGGICIIIGLADFLSRKILRLITRKLFTAIGVLPVPSVLSLPLVWRSSSHMTMFLVSSAISFCESGALVNFIDIAPRYFTGLKGLLQ	434
mSLC17A4-NPThomolog	TPTYISSVLQANLSDSGLSALPFFVGGICIIIGLADFLSRKILRLITRKLFTAIGVLPVPSVLSLPLVWRSSSHMTMFLVSSVFASLSDSGALVNFIDIAPRYAGFKLGLLQ	429
HSLC17A1-NPT1	TPMFINSLHVNKEKENGFLSLLPFLFAMICGNLQGLSDFFLRNLSVIAVRKLFATAAGFLPAIFGVCPLYSSTFYVIVIFLLAGATGSGFLGGVINGLDIAPRYVFGFKACSTL	404
HSLC17A2-NPT3	LPTYISLHVNTRDSGLVSSLPFAAASCTLLGGQADFLSRNLRLLITRKLFTAAGFLPAIFGVCPLYSSTFYVIVIFLLAGATGSGFLGGVINGLDIAPRYVFGFKACSTL	415
HSLC17A3-NPT4	IPTYISSVYHNRDRDGLSALPFIWAVVQMGVGLADFLLLKFRLLITRKLFTAAGFLPAIFGVCPLYSSTFYVIVIFLLAGATGSGFLGGVINGLDIAPRYVFGFKACSTL	435
HSLC17A5-VEAT	LPTYMKELRNFVQENGLSLLPFLGSLCMLSQQAANLRAKWNFLSLCYRRIFSLIGMTPAVLVAAGFGICDYSLAVAFITISITLGGFCSSGFSINHDIAPRYVAGILGITNT	431
HSLC17A6-VGLUT2	QPAYFEFVGFIEISKVGLSAPVHLMVITVPIGGQIADFLRSKQILSTVTRKLMNCGGFGMEATLLLVVGYSHTRGVAISFLVAVGFSGFAISGFNVNHLDIAPRYASILMGISNG	451
HSLC17A7-VGLUT1	QPAYFEFVGFIEISKVGLSAPVHLMVITVPIGGQIADFLRSKQILSTVTRKLMNCGGFGMEATLLLVVGYSHTRGVAISFLVAVGFSGFAISGFNVNHLDIAPRYASILMGISNG	443
HSLC17A8-VGLUT3	QPAYFEFVGFIEISKVGLSAPVHLMVITVPIGGQIADFLRSKQILSTVTRKLMNCGGFGMEATLLLVVGYSHTRGVAISFLVAVGFSGFAISGFNVNHLDIAPRYASILMGISNG	455
HSLC17A9-VNUT	LPTFEETFPDAK--WIFNVVPLVAIPASLFSGLSDHLIN--QYRATITRKLMTQGMGLGSSVFALCLGHT--SFCESVVFASASTGLQTFNHGSIENVIQDLAPSCAGFLGVA	377
HSLC17A4-NPThomolog	FAHTAGAIPTVAAGFFISQDSEFGWRNVFLLSAAVNISGLVFLYIFGRADVDQWAKEQTFTHL-----	497
mSLC17A4-NPThomolog	FSYLAGGIAPTVAAGFFISQDSEFGWRNVFLLSAAIDVVGLLFYLFISRAEQWAKEQTFTHL-----	492
HSLC17A1-NPT1	TGMIGGLIASTLTGLILKQDPEAWFKTFILMAAINVTLGTFYLVATVAELIQWAKEQKTRL-----	467
HSLC17A2-NPT3	FGIAGIISSTATGFLISQDSEFGWRNVFLLSAAVNFGLVYVYFQAGELQWAKEKTRL-----	478
HSLC17A3-NPT4	FSSIAPVIVPTVSGFLSQDPEFGWRNVFLFAVNLGGLFYLFYFGEADVQWAKEKTRL-----	498
HSLC17A5-VEAT	FATTPGMQVPIAKSLTPDNTVGEWQVYVYIAAINVFGATFFTLFAKGEQVQNALNDHGHRR-----	495
HSLC17A6-VGLUT2	VGLTSGMVCPVIGVAMTKNKSREEWYVFLIAALVHYGGVYFVAFASGGEKQVADPEETSEKCGFHEDELDEETGDTIQNYNGYTKSYGATQANGWPSGWEKKEFVQGEVQD	571
HSLC17A7-VGLUT1	VGLTSGMVCPVIGVAMTKNKSREEWYVFLIAALVHYGGVYFVAFASGGEKQVADPEETSEKCGFHDQLAGSDDEMED-----	550
HSLC17A8-VGLUT3	VGLTSGMVCPLVIGVAMTRKTRREEWYVFLIAALVHYGGVYFVAFASGGEKQVADPEENLSEKCGIIDQDLAEIEELNHESFASPKKMSYGATSQNCEVQKKEWQGRGATLDEEL	575
HSLC17A9-VNUT	AGALAGVVGVGLGGLMETTG--SWTCLFNLVAIISNLGLCTFLVFGAQRVDLSSDHEL-----	436
HSLC17A4-NPThomolog	-----	
mSLC17A4-NPThomolog	-----	
HSLC17A1-NPT1	-----	
HSLC17A2-NPT3	-----	
HSLC17A3-NPT4	-----	
HSLC17A5-VEAT	-----	
HSLC17A6-VGLUT2	SHSYKDRVDYS--- 582	
HSLC17A7-VGLUT1	PRPPPPVRDY--- 560	
HSLC17A8-VGLUT3	TSYQNEERNFSTIS 589	
HSLC17A9-VNUT	-----	

図 2. SLC17 ファミリーの系統樹と一次アミノ酸配列

realtime PCR により NPT ホモログ mRNA の発現量を調べた。NPT ホモログは肝臓以外に大腸や小腸ならびに膵臓に高発現していた(図 3)。

3.2 NPT ホモログの組織局在

まず、調製した抗体の特異性を確認した。精製した SLC17 各メンバー(NPT1, NPT3, NPT ホモログ, VEAT, VGLUT2, VNUT)を用い immunoblot 法により確認した(図 4A)。

この抗体を用いてヒト小腸切片を免疫組織化学法で調べた。特に小腸の腸子縁膜に強い反応があり、NPT ホモログが小腸腸子縁膜に局在することが明らかとなった(図 4B)。

マウスにおいても同様の結果となるかどうかを確かめた。予想通り、マウス小腸上皮に NPT ホモログが存在する証拠を得ることができた(図 5A 及び B)。

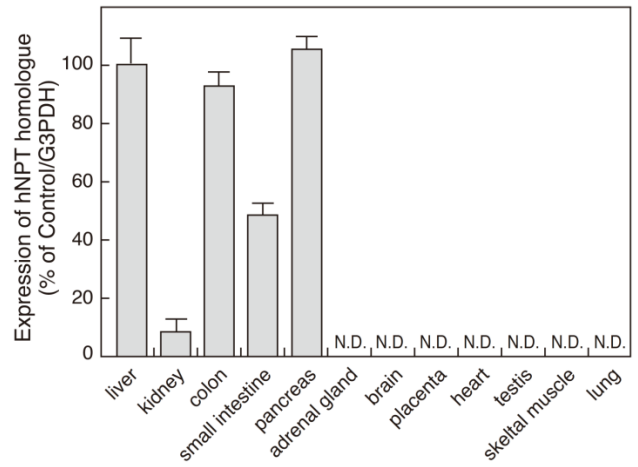


図 3. NPT ホモログ mRNA の発現量

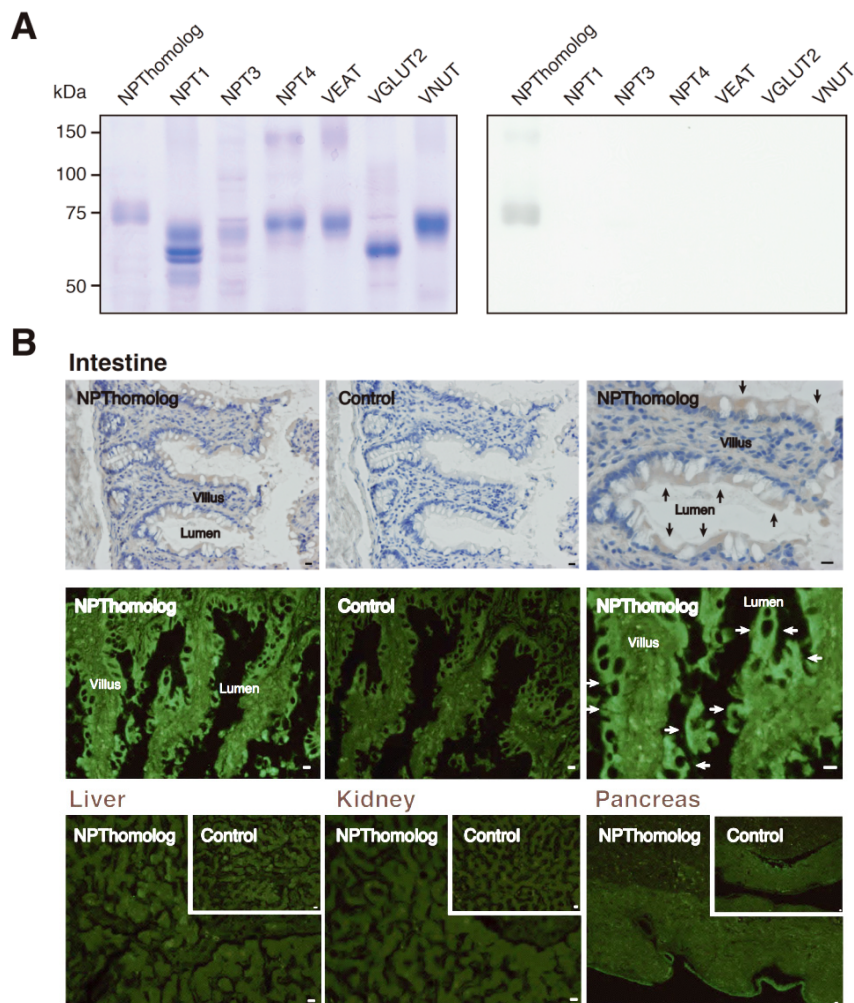


図 4. 記載した精製トランスポーター(図 A 左)をアプライし抗体の特異性を調べた。

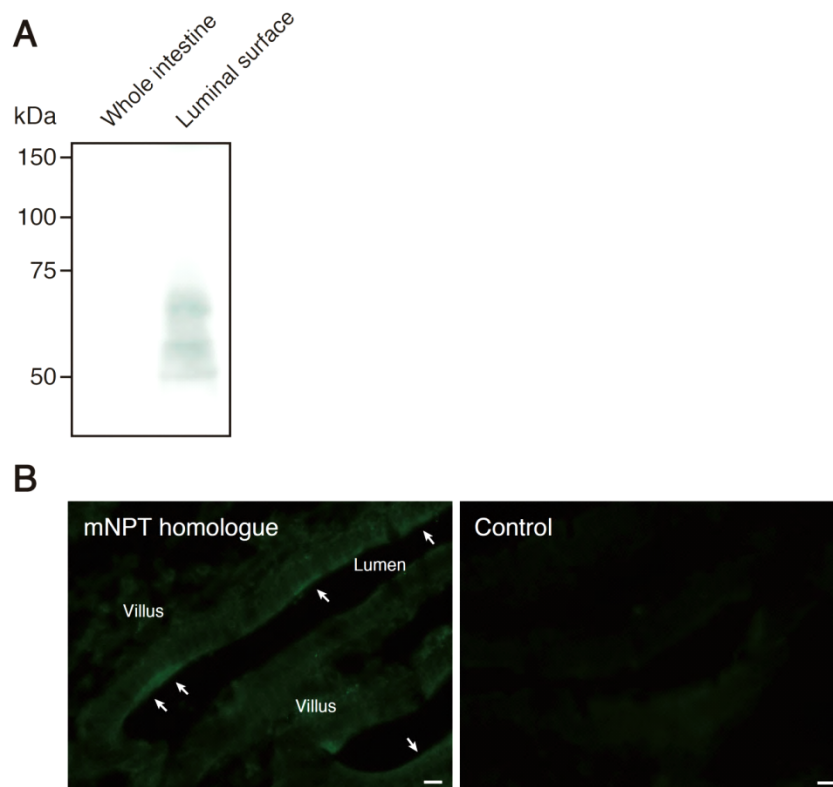


図 5. A は小腸上皮から調製したマイクロソーム分画の Western Blot。NPT ホモログが上皮由来のマイクロソームに含まれている。B は蛍光抗体法による結果。NPT ホモログは上皮に局在している。

3. 3 精製 NPT ホモログのアニオン輸送

ヒト NPT ホモログを精製しリポソームに組み込んだ。ヴァリノマイシンを添加し K^+ の diffusion potential により内部正の膜電位を形成させたところ、有機アニオンの一種である放射性 PAH (パラアミノ馬尿酸) が能動的に取り込まれた。同様の取り込みはプロトンポンプである F-ATPase を組み込んだリポソームにおいても ATP 添加により達成された。イオノフォア的作用から、PAH は膜電位を駆動力として取り込まれたことが判明した。この取り込みは濃度依存性があり、DIDS や色素である Evans blue で阻害され塩素イオンで活性化されるという SLC17 メンバーに共通する特性を示した (図 6)。

また、cis 阻害の実験より、NPT ホモログはアスピリンやサリチル酸のような有機アニオンも輸送する多基質認識性 (polyspecific) アニオントランスポーターであることが分かった (表 1)。

3. 4 NPT ホモログは尿酸トランスポーターである

続いて、尿酸も PAH と同様に輸送されるかどうか調べた。図 7 に精製 NPT ホモログによる放射性尿酸輸送を示した。

表 1. シス阻害実験 0.1 mM PAH の輸送を記載した物質 1 mM 存在下で調べた。

cis-Inhibition of PAH transport by hNPT homologue	
Control	100.0± 3.9
Aspirin	48.8± 5.3
Salicylate	52.3±10.2
Ibuprofen	55.0± 5.5
Diclofenac	92.6± 3.0
Mefenamic acid	71.2± 4.5
Pravastatin	31.6± 2.9
Urate	26.4± 9.4
TEA	94.7± 6.0

尿酸は PAH と同じような K_m V_{max} 値を持ち、膜電位を駆動力として輸送された。さらにこの輸送には塩素イオンが必要であり、DIDS により阻害された。

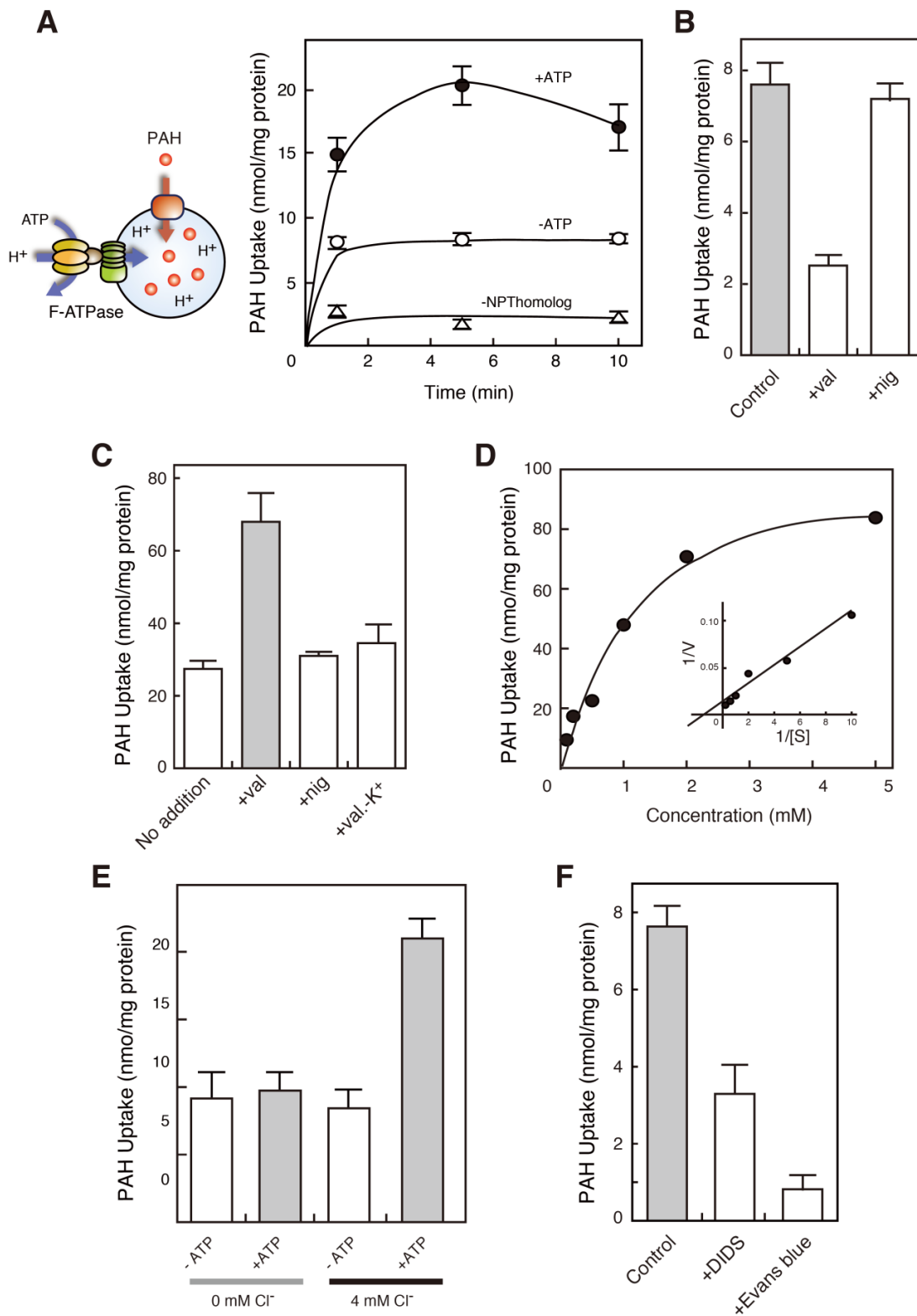


図6. ヒトNPTホモログのPAH輸送の性質。A: ATP駆動型のPAH輸送のタイムコース、B: イオノフォアの効果、C: 膜電位駆動型のPAH輸送、D: 速度論、E: 塩素イオン要求性、F: DIDSおよびEvans blueの効果調べた。

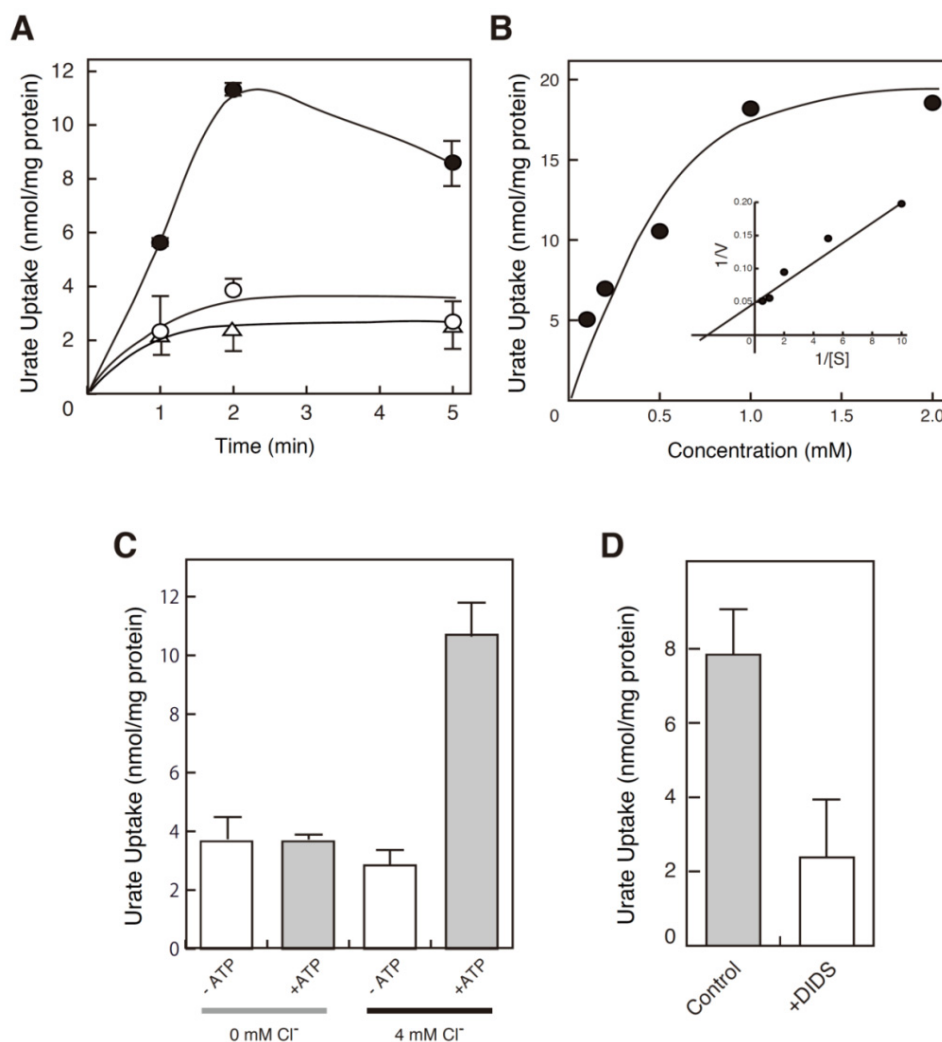


図 7. NPT ホモログによる尿酸輸送。A:タイムコース、B:速度論、C:塩素依存性、D:DIDS 感受性を示す。DIDS は 10 μ M。いずれもバリノマイシン添加により輸送実験を開始した。2 分間での取り込み量を示した。

4. 考察

NPT ホモログは他の SLC17 メンバーと同様の輸送特性を備えていた⁽⁴⁻⁶⁾。すなわち、膜電位駆動性、塩素イオン要求性である。一連の成果により、尿酸の排出には ABC 型トランスポーターと SLC17 メンバーが共同して機能していることが考えられる。すなわち腎臓の尿細管においては、BCRP と NPT1 ならびに NPT4、腸管においては BCRP と NPT ホモログである。これで主要な尿酸排出システムの概要が明らかになった。

5. 今後の課題

これまでの結果を考えると NPT3 も同様に尿酸排出に関わっているものと考えられる。NPT3 の発現と機能は今後の課題である。

文献

1. Omote H, Miyaji T, Juge N, Moriyama Y. Vesicular neurotransmitter transporter: bioenergetics and regulation of glutamate transport. *Biochemistry*. 50(25):5558-65. (2011)
2. Iharada M, Miyaji T, Fujimoto T, Hiasa M, Anzai N, Omote H, and Moriyama Y. Type 1 sodium dependent phosphate transporter (SLC17A1 protein) is a Cl⁻-dependent urate exporter. *J Biol Chem*. 285: 26107-26113. (2010)
3. Juge N, Omote H, Gray JA, Miyaji T, Inoue T, Hara C, Uneyama H, Edwards RH, Nicoll RA, Moriyama Y. Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron*, 68: 99-112 (2010)

4. Jutabha P, Moriyama Y, *et al.* Human sodium-phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 285(45):35123-32 (2010)
5. Togawa N, Miyaji T, Izawa S, Omote H, Moriyama Y. A Na⁺/phosphate co-transporter homologue (SLC17A4 protein) is an intestinal organic anion exporter. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012 Mar 28. [Epub ahead of print]
6. Leviatan S, Sawada K, Moriyama Y, Nelson N. A combinatorial method for overexpression of membrane proteins in *E. coli*. *J Biol Chem.* 285: 23548-23556. (2010)

Identification of Cl⁻ Activated Uric Acid Transporter as a Risk Factor for Gout

Yoshinori Moriyama¹, Hiroshi Omote¹, Takaaki Miyaji²

¹Department of Membrane Biochemistry, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,

²Advanced Science Research Center, Okayama University

Summary

Urate is an end product of purine metabolism in humans and acts a natural antioxidant with neuroprotective properties. Elevated serum urate levels caused by the loss of urate oxidase activity provided a survival advantage because hyperuricemia helped to maintain blood pressure levels under the low salt dietary conditions that prevailed in the middle to late Miocene period. Despite its beneficial role, the elevated urate level is associated with several metabolic disorders such as gout and kidney stones in humans. It is known that about 2/3 of urate is excreted from renal proximal tubules by at least two distinct types of transporters, one of which is ABCG2, and ATP-driven ABC type transporter and unidentified Dy⁻-driven anion transporters. Very recently, we have shown that NPT1 and NPT4, SLC17 anion transporter family members, are urate exporter. The present study aims to demonstrate that NPT3 and NPT homologues, other SLC17 members, also act as urate exporter. Using specific antibodies, we found that a human NPT homologue (hNPT homologue) is specifically expressed and present in the intestinal brush border membrane. Proteoliposomes containing the purified protein took up radiolabeled *p*-aminohippuric acid (PAH) in a Cl⁻-dependent manner at the expense of an electrochemical gradient of protons, especially Dy⁻, across the membrane. The Dy⁻- and Cl⁻-dependent PAH uptake was inhibited by diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid and Evans blue, common inhibitors of SLC17 family members. *cis*-Inhibition studies revealed that various anionic compounds, such as hydrophilic non-steroidal anti-inflammatory drugs, pravastatin and urate inhibited the PAH uptake. Proteoliposomes took up radiolabeled urate, the uptake having properties similar to those of PAH uptake. These results strongly suggested that the hNPT homologue acts as a polyspecific organic anion exporter in the intestines. Since NPT1 and NPT4 are responsible for renal urate extrusion, our results reveal the possible involvement of a NPT homologue in urate extrusion from the intestinal duct.