

(別添資料)

【研究の詳細】

高尿酸血症（注 1）は、激しい関節痛を特徴とする痛風を生じるのみでなく、高血圧、腎臓病、心臓病、脳卒中などのリスクとなることが、近年明らかになってきています。高尿酸血症は生活習慣病のひとつとして位置づけられ、生活習慣の欧米化とともに患者数が増加し、今や本邦における痛風患者は 80 万人を超え、高尿酸血症患者はその約 10 倍程度存在すると考えられています。しかし、同じような生活習慣にもかかわらず、高尿酸血症になる人とならない人が存在すること、また高尿酸血症を発症しやすい家系が存在することなどから、遺伝因子の関与も推定されてきました。

尿酸は、プリン体（注 2）の代謝産物で、体外に排泄される尿酸のうち約 3 分の 2 が腎臓から、残り約 3 分の 1 のほとんどは消化管（腸管）から排泄されます。腎臓から尿酸が最も多く排泄されることや、腎臓のトランスポーターの異常により著しく血清尿酸値が低下すること（注 3）などから、腎臓のみが尿酸の排泄を制御し、血清尿酸値に強く影響を与えていると考えられてきました。高尿酸血症は、尿酸への代謝（尿酸の合成）の増加、または、尿酸の体外への排泄低下により起こります。前者により起こる高尿酸血症は「尿酸産生過剰型」高尿酸血症と言い、尿中への尿酸排泄量が増加するものが該当し、後者により起こるものは「尿酸排泄低下型」高尿酸血症と言い、尿中への尿酸の排泄効率が低下するものを指してきました。さらに、両者を併せ持つものは「混合型」高尿酸血症と言われてきました（図および補足説明 1 参照）。ほとんどの産生過剰型高尿酸血症の原因は不明で、何らかの代謝異常やプリン体の摂取過剰等の生活習慣が関与していることが推定されていました。

東京薬科大学の市田公美教授、防衛医科大学校の松尾洋孝講師及び東京大学医学部附属病院の高田龍平助教、鈴木洋史教授らの研究グループは、これまでに尿酸の排泄に働く尿酸トランスポーター ABCG2 遺伝子（注 4）が痛風・高尿酸血症の主要な原因遺伝子であることを見いだしました（*Science Translational Medicine* 1, 5ra11, 2009）。これにより痛風・高尿酸血症において ABCG2 遺伝子の変異による尿酸排泄機能の低下が広く認められることがわかったため、ABCG2 による高尿酸血症発症のしくみの解明は、痛風・高尿酸血症の治療に重要であると考えました。そこで今回、同研究グループは ABCG2 の機能低下が具体的にどのようなメカニズムで高尿酸血症を引き起こすかを検討しました。まず、みどりヶ丘病院（清水徹副院長）及び東京慈恵会医科大学附属病院（細谷龍男教授）における 644 人の高尿酸血症患者を対象として、ABCG2 の機能低下が腎臓の尿酸排泄に与える影響を、尿検体を用いて調べました。その結果、予

想に反して、**ABCG2** の尿酸排泄機能が低下していると、腎臓からの尿酸排泄量は増加することがわかりました。また、**ABCG2** の尿酸排泄機能の低下は、高尿酸血症患者全体の約 8 割 (76%) に認められました。さらに、**ABCG2** の機能が低下していると、従来の病型分類における「産生過剰」をきたす高尿酸血症に、最大で約 2.3 倍なりやすいこともわかりました。同研究グループは次に、**ABCG2** の機能を欠失させた遺伝子改変動物 (**ABCG2** ノックアウトマウス) を用いて尿酸排泄について検討を加えました。すると、ノックアウトマウスでは、**ABCG2** の機能が低下した高尿酸血症のヒトと同様、血清尿酸値と腎臓からの尿酸排泄が増加していたことに加えて、腸管からの尿酸排泄が低下していることを見出しました。つまり、**ABCG2** の尿酸排泄の機能が低下すると、腸管からの尿酸排泄機能が低下し、血清尿酸値が上昇して、そのために腎臓からの尿酸排泄量が増加するということです (図を参照)。

従来の高尿酸血症の病型分類においては、尿中への尿酸排泄量等を規準としているため、尿中に尿酸が多く排泄されることは、体内で尿酸が多く作られる「産生過剰型」または「混合型」の高尿酸血症を意味していました。しかし、今回の結果は、腎臓以外 (腸管) からの尿酸排泄が低下しても、従来の分類における「産生過剰型」または「混合型」の高尿酸血症を呈することを示しています。これは、今まで無視しがちであった腸管からの尿酸排泄の重要性を示すものです。そして、このメカニズムは、多くの高尿酸血症発症に関与しており、同研究グループは、高尿酸血症の原因として新たに「腎外排泄低下型」高尿酸血症という概念を提唱しました。また、「腎外排泄低下型」高尿酸血症と「真の産生過剰型」高尿酸血症をあわせた、従来の分類における「産生過剰型」高尿酸血症を、「腎負荷型」高尿酸血症と改名することもあわせて提唱しました。

今回、高尿酸血症発症の新しいメカニズムが明らかになったことにより、新たな視点からの高尿酸血症の予防法や治療薬の開発に道が開かれたといえます。また、**ABCG2** 遺伝子の解析による個人差に応じた医療 (ゲノムテーラーメイド医療) の進展も大いに期待できます。

【用語解説】

注 1：高尿酸血症

高尿酸血症とは、血清尿酸値が性、年齢を問わず 7.0 mg/dl を越える状態をいいます。血清尿酸値の上昇に伴い、痛風発症の確率が増加します。

注 2：プリン体

プリン体とは、分子構造にプリン骨格を持つ物質の総称で、アデニンやグアニン等が該当し、遺伝に関与する DNA の構成成分や生体内のエネルギー源として用いられる ATP の構成成分等、幅広く用いられています。ヒトにおいて、

尿酸はプリン体の最終代謝産物です。

注 3：腎性低尿酸血症

腎臓には、尿酸の再吸収に働くトランスポーターである URAT1 や GLUT9 が発現しています。遺伝子変異によりこれらのトランスポーターの機能が失われると、血清尿酸値 1.0 mg/dl 以下の著しい低尿酸血症を呈します。これを腎性低尿酸血症といいます。この著しい低尿酸血症を呈するという事実は、腎臓の尿酸動態が血清尿酸値を強く制御していることの証明になっています。

注 4：トランスポーター ABCG2

トランスポーター（輸送体）とは、細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（栄養分、薬物、毒物など）の輸送を担うタンパク質の総称です。濃度勾配に逆らった物質の移動や、親油性が低く生体膜を受動的に通過できない物質の移動は、トランスポーターを介した能動的輸送により行われます。ABCG2 トランスポーターは、小腸・腎臓をはじめとする多くの組織に発現しています。抗がん剤を含む多数の薬物や発がん性物質などの細胞内から細胞外方向への排出を行い、異物からの生体防御を担っていることが知られています。

なお、ABCG2 は「ATP-binding cassette (ABC) transporter, subfamily G, member 2」の略称です。

2009 年の Science Translational Medicine 誌への発表内容は、2009 年 11 月 5 日の東京大学医学部附属病院のプレスリリース

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20091105.html) をご参照下さい。

【補足説明】

1 高尿酸血症の病型分類

高尿酸血症の中で、「排泄低下型」高尿酸血症の頻度が 55-60%、「産生過剰型」高尿酸血症が 10-15%、そして混合型が 25-30%といわれています。混合型を含めて考えると「排泄低下型」のしきみを持っているのは 85-90%で、同様に「産生過剰型」のしきみを持っているのが 40-45%になります。したがって、ほとんどの高尿酸血症は尿酸の排泄低下が関係しているといえる一方で、半数近くは尿酸の産生過剰が関係しているといえます。今まで、ごく少数の先天性代謝異常症を除いて、ほとんどの「産生過剰型」高尿酸血症の原因は不明で、プリン体過剰摂取などの生活習慣の影響が考えられていました。

今回、「腎外排泄低下型」高尿酸血症が、従来分類における尿酸産生過剰が関与すると考えられていた高尿酸血症（「産生過剰型」と「混合型」）の主要な原因であることが明らかになりました。

2 今回見出された「腎外排泄低下型」高尿酸血症

腸管では、尿酸はトランスポーターABCG2を介して腸管内に分泌され、体外に排泄されています。「腎外排泄低下型」高尿酸血症は、腎臓以外（腸管）からの尿酸排泄が減少することにより引き起こされる高尿酸血症として今回報告いたしました。このとき、腎臓にその分の負荷がかかり、腎臓からの尿酸排泄が増加していることがわかりました。ABCG2は、腎臓、腸管等の臓器に幅広く発現しています。ABCG2の機能低下時には、腎臓のABCG2を介した尿酸排泄は低下しているはずですが、それ以上に腎臓への尿酸の負荷が増えていることから結果として、腎臓からの尿酸排泄は増加します。そのため、血清尿酸値と尿中尿酸排泄量だけを見ると、従来の「産生過剰型」高尿酸血症と判定されず。現時点で、「腎外排泄低下型」高尿酸血症と「真の産生過剰型」高尿酸血症との区別においては、ABCG2遺伝子の変異解析のみが判断の参考となりますが、明確に両者を区別することは難しい場合もあります。そのため、今回の発表論文では両者を含めて「腎負荷型」高尿酸血症と定義することをあわせて提唱いたしました。今回、腸管からの尿酸排泄も重要であることがわかりましたので、将来、①この病型の鑑別法、②腸管からの尿酸排泄を増やす生活習慣改善等の予防法の考案や、さらに、③より効果的な新薬の開発が期待されます。

3 尿酸の排泄臓器

体外に排泄する尿酸の3分の2は腎臓から、残り3分の1のほとんどは腸管から排泄されます。腎臓は多くの物質の生体内濃度を調節している臓器であり、尿酸についても他の物質と同様な制御が行われていることが示されてきました。具体的には、腎臓から尿中へ多くの尿酸が排泄されることや、腎臓に存在し尿酸の再吸収に働くトランスポーターの欠損により著しく血清尿酸値が低下することから、腎臓は尿酸の排泄を担う主要な臓器であり、血清尿酸値の制御において重要な役割を果たしていると考えられています。一方、腸管からの尿酸排泄に着目した研究はこれまでにほとんど行われていませんでした。これは、尿酸が腸管の常在細菌により分解されるため、ヒトの糞中尿酸量から腸管からの尿酸排泄を直接的に見積もれないことが大きな理由でした。本研究においては、動物モデルを用いて腸管からの尿酸排泄を直接的に測定することにより、腸管からの尿酸排泄において尿酸トランスポーターABCG2が重要な役割を果たすこと、ABCG2の機能低下が腸管からの尿酸排泄低下により高尿酸血症をもたらすことを明らかにしました。なお、今回解析した日本人の高尿酸血症患者の約8割にABCG2のトランスポーターの機能低下が認められました。

【研究施設と研究者】

本研究は、日本国内6箇所の研究施設に所属する24名の研究者による、多施

設共同研究として実施されました。また、本研究は、市田公美、松尾洋孝、高田龍平の3研究者が同等に貢献した成果として論文発表しています。

- 東京薬科大学 薬学部 病態生理学教室 市田公美（教授）、篠原佳彦（准教授）、中村真希子（助教）
- 防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾洋孝（講師）、中山昌喜（専門研修医）、井上寛規、岡田千沙、四ノ宮成祥（教授）
- 東京大学医学部附属病院 薬剤部 高田龍平（助教）、村上啓造、山梨義英、春日裕志、池淵祐樹、伊藤晃成（准教授）、鈴木洋史（教授）
- みどりヶ丘病院 清水徹（副院長）
- 防衛医科大学校 衛生学公衆衛生学 中島宏（講師）、櫻井裕（教授）
同・数学研究室 中村好宏（准教授）
同・共同利用研究施設 高田雄三（助教）
同・医学科学生 河村優輔（6年）、内海由貴（5年）
- 帝京大学 薬学部 人体機能形態学研究室 細山田真（教授）
- 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 細谷龍男（教授）

【研究の分担内容】

研究のデザイン：市田、松尾、高田（龍）、細山田、四ノ宮、細谷、鈴木
遺伝子解析：市田、松尾、中山、高田（雄）、河村、岡田、内海、中村、篠原、四ノ宮
検体の収集及び臨床データの解析：市田、松尾、中山、清水、井上、細谷
動物モデルの解析：高田（龍）、村上、山梨、春日、池淵、伊藤、鈴木
統計解析：中島、中村、櫻井
論文執筆：市田、松尾、高田（龍）、中山、四ノ宮

【発表論文】

雑誌名：**Nature Communications**

論文：Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, et al.

Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia.

Nat. Commun. 3:764 doi: 10.1038 / ncomms1756 (2012).

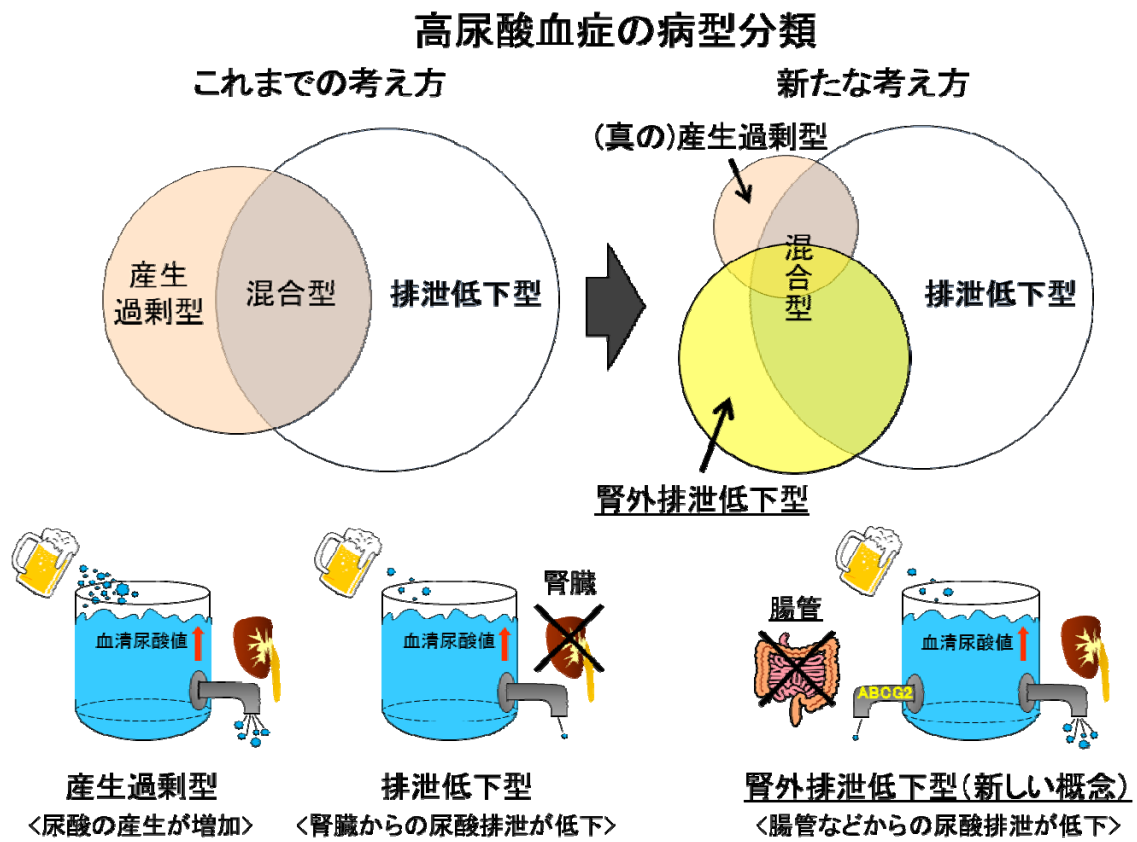
掲載日：日本時間4月4日0時／英国時間4月3日16時（オンライン版）

※本論文はオープンアクセスでの出版のため、報道関係者や一般の方も含めて、無料で論文の全文をダウンロードできます。

【注意事項】

日本時間4月4日0時（英国時間4月3日16時）以前の公表は禁じられています。（新聞掲載は、4日朝刊以降、解禁となります。）

【図】



※ 「(従来の) 過剰型」を「腎負荷型」とし、「(真の) 過剰型」と「腎外排泄低下型」を含むものとする新しい高尿酸血症の概念を提唱しています。