

教えて! 市田先生! ここまでわかってきた尿酸! 疾患理解の鍵

実は深い、尿酸を取り巻く 環境とその役割

監修：東京薬科大学 病態生理学教室 教授／
東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 客員教授 市田 公美 先生

■市田 公美 先生

1982年東京慈恵会医科大学卒業、東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科を経て、2007年より現職。
URAT1やABCG2などのトランスポーターによる尿酸輸送や代謝系の解析を通じて、尿酸動態及び代謝異常の機序を研究されている。
日本腎臓学会評議員、日本痛風・核酸代謝学会理事。



尿酸は生体内でどのような 役割を果たしているのでしょうか。

かつては、尿酸はただの代謝産物であり、生理活性を有さないといわれていたこと、高尿酸血症や痛風といった疾患で注目されることから、尿酸は良くないものと捉えられがちでした。しかし最近では、尿酸は生体内で一定の役割を担っていることも明らかになりつつあります。

最も重要な役割として、体内で発生した活性酸素に対するスカベンジャーとして働く抗酸化作用が挙げられます。ヒトは進化の過程で抗酸化作用を有するビタミンCの生合成能力を失っており、その代替手段として尿酸が抗酸化作用を担うようになったのではないかと考えられています。尿酸の抗酸化作用を支持する報告としては、痛風患者は非痛風患者に比べてアルツハイマー型認知症の発症リスクが低いとする報告があります¹⁾。またパーキンソン病や多発性硬化症、側索硬化症でも、尿酸値が高いほど発症率が低い、あるいは進行が抑制される可能性が報告されており、その理由として、これらの神経系疾患には活性酸素が関係しているため、尿酸の抗酸化作用が奏効している可能性が考えられています。ただし、神経系は尿酸濃度が血中の1/5～1/3程度であるため、尿酸量を高めることで神経疾患に対処しようとすると、逆に高尿酸血症が問題になってしまい、その臨床応用については難しいところだと感じています。

また、尿酸は免疫応答を誘発する「Danger Signal」としての働きも知られています。つまり、細菌感染などによって細胞が破壊されて放出された尿酸が、樹状細胞を刺激して自然免疫を賦活化するのです。このほかにも、ヒトが塩分を自由に摂取できなかった時代には、尿酸がレニン・アンジオテンシン系を刺激して血圧を維持する働きもしていたのではないかと、興味深い仮説も立てられています。このように、様々な研究

を通して尿酸の働きが明らかになってきました。

一方で尿酸が過剰になると、高尿酸血症や痛風をもたらすことはいうまでもありません。最近では、高尿酸血症はCKDのリスクファクターであることも知られており、CKD進展抑制のためにも高尿酸血症は治療すべきであるとの考え方も注目されています。

また、尿酸は抗酸化作用を有しますが、高濃度条件下では逆に酸化作用を示すことも知られています。生体内の臓器や部位によって尿酸の濃度は異なるため、尿酸が抗酸化作用と酸化作用のどちらを示すかもまた異なります。

市田先生は、尿酸の腎外排泄低下が 高尿酸血症の原因であることを 報告されていますが、改めて 尿酸代謝について教えてください。

尿酸は、部分構造にプリン骨格を有する化合物「プリン体」の最終代謝産物です。プリン体というと食物から摂取するイメージがありますが、DNAやRNA、サイクリックAMPなどもプリン骨格を持つ構造のため、これらもまたプリン体の生成源となっています。哺乳類の多くはウリカーゼという酵素を持ち、アラントインまで代謝されますので、最終代謝産物は尿酸ではなくアラントインです。したがって、尿酸の濃度はヒトに比べ著しく低く、高尿酸血症になるのはヒトを含む霊長類のみといえます。ヒトの場合、1日に700mg程度の尿酸が産生されると考えられており、そのうち約2/3にあたる500mg程度が腎臓から排泄され、約1/3にあたる200mg程度が消化管をはじめとする腎外から排泄されています。

尿酸の排泄経路としては主に腎臓が注目されていましたが、尿酸排泄に関わるトランスポーターであるABCG2の機能低下が高尿酸

血症の発症に関わっていること、ABCG2が腎臓だけでなく腸管での尿酸輸送に深く関わっていることが明らかになり、腎外排泄の重要性にも目を向けていただけるようになりました。

尿酸排泄トランスポーターの働きと疾患との関わりについて改めて教えてください。

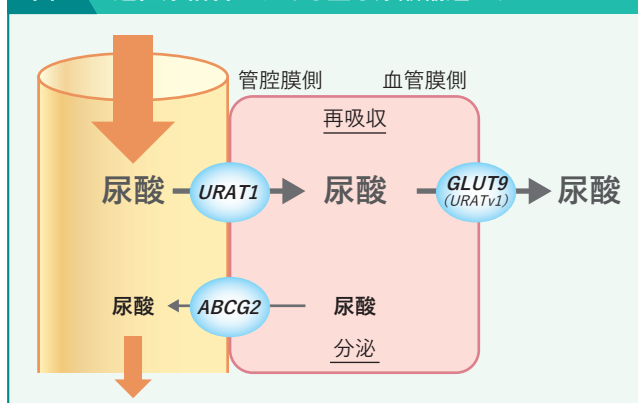
腎 臓の糸球体で濾過された尿酸は、近位尿細管で再吸収(尿中から血中への移行)または分泌(血中から尿中への移行)されますが、再吸収の方が優位であるため、最終的に尿として排泄される尿酸は、糸球体で濾過された量の10%程度にしかなりません。

近位尿細管における尿酸の再吸収と分泌には、複数のトランスポーターが関与することが知られています(図)。尿酸の再吸収に働く主なトランスポーターはURAT1(urate transporter 1)とGLUT9(glucose transporter 9)であり、URAT1は尿細管腔から尿細管細胞内への輸送を、GLUT9は尿細管細胞内から血管への輸送を担っています。一方、分泌に働く主なトランスポーターとして、ABC(ATP-binding cassette)トランスポーターのひとつであるABCG2があります。

同一のトランスポーターでも、異なる場所で異なる働きをしていること自体は珍しくありませんが、ABCG2自体も色々な細胞に発現し、物質の排泄・分泌に関わっています。このうち、尿酸代謝に関わる働きをしているのは腎臓や消化管に発現しているものです。腎臓はもちろんですが、消化管にも多く発現しており、消化管ではABCG2がメインで尿酸排泄に働いています。消化管は主に物質の吸収を担っているため、吸収に関する研究が盛んに行われてきましたが、ABCG2は尿酸を分泌しており、さらにそれが疾患の発症と関与しています。消化器の専門の先生もこのトランスポーターのユニークさに関心を持ってくださいました。

これらのトランスポーターは、疾患とも深く関連しており、尿中への尿酸排泄が亢進し低尿酸血症をきたす「腎性低尿酸血症」の原因としてURAT1やGLUT9の遺伝子変異による機能低下が、高尿酸血症の原因としてABCG2の遺伝子変異による機能低下が関係していることが明らかになっています。

図 近位尿細管における主な尿酸輸送モデル²⁾



市田先生が尿酸代謝におけるABCG2トランスポーターの役割を発見されたことにより、高尿酸血症の捉え方もだいぶ変わってきたようです。今後は、高尿酸血症の原因をどのように捉えたらよいでしょうか。

従 来、高尿酸血症は発症機序によって尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型および混合型に分類されていました。このうち尿酸産生過剰型や混合型では、尿中尿酸排泄量は増加することが知られています。

以前、我々はABCG2の機能低下が高尿酸血症患者の約8割にみられることや、尿酸産生過剰をきたす高尿酸血症(尿酸産生過剰型または混合型)の発症リスクを最大2.3倍高めることを明らかにしました³⁾。そして驚くべきことに、ABCG2の機能低下は尿中尿酸排泄量を増加させていたのです。先ほどご紹介した、腎臓におけるABCG2の機能低下により尿中の尿酸排泄量が減少するため高尿酸血症を発症するのでは、という仮説とは逆の現象が生じたのです。

このことを合理的に説明する機序として、小腸上皮細胞の管腔側に発現しているABCG2の働きに注目しました。すなわちABCG2の機能低下によって消化管からの尿酸排泄量が低下し、腎臓への尿酸負荷が大きくなることでABCG2以外の尿酸トランスポーターを介した腎臓からの尿酸排泄が亢進した結果、産生過剰型高尿酸血症を呈しているのではないかと考えたのです。

以上の結果から我々は、従来の産生過剰型高尿酸血症には真に産生が過剰となっている病態とABCG2の機能低下により腎外排泄が低下している病態が混在しているため、前者を真の「産生過剰型」、後者を「腎外排泄低下型」と呼称し、その両方を併せて「腎負荷型」とすることを提案しています。ただ現時点ではこの新しい病型分類を採用しても治療方法が変わるわけではなく、あくまで従来の病型分類の延長線上に存在するものとお考えいただきたいと思います。

このように、近年の活発な尿酸研究によって、新たな疾患との関係や尿酸動態が明らかになってきています。今後の更なる研究が楽しみな領域でもあると思います。

参考文献)

- 1) Lu N, et al.: Ann Rheum Dis 75(3), 547-551, 2016
- 2) Anzai N, et al.: Clin Exp Nephrol 16(1), 89-95, 2012
- 3) Ichida K, et al.: Nat Commun 3, 764, 2012



今回の記事では、高尿酸血症のリスクとその治療について、尿アルカリ化の意義を交えながら解説いただきます。